

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名：ホサロン
「殺虫剤」

(作成年月日)

平成 25 年 10 月 30 日 改訂

(作成会社名) C B C株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

目次

I. 開発の経緯.....	1
II. 物理的・化学的性状.....	2
III. 生物活性.....	13
IV. 適用及び使用上の注意.....	14
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係.....	17
VI. 有用動植物等に及ぼす影響.....	24
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等.....	34
VIII. 毒性.....	35
1. 原体.....	41
(1) 急性毒性.....	41
(2) 眼に対する刺激性.....	48
(3) 皮膚感作性.....	53
(4) 急性神経毒性.....	55
(5) 急性遅発性神経毒性.....	60
(6) 亜急性毒性試験.....	61
(7) 反復投与遅発性神経毒性.....	79
(8) 慢性毒性及び発がん性.....	81
(9) 繁殖毒性及び催奇形性.....	121
(10) 変異原性.....	147
(11) 生体機能影響.....	164
(12) 解毒及び治療.....	167
2. 原体混在物および代謝物.....	172
3. 製剤.....	183
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解.....	192
ホサロンの開発年表.....	291

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

I. 開発の経緯

ホサロンは 年にフランスのローヌ・プーラン アグロシミー社で発明、開発された有機リン系の化合物であり、現在 Cheminova A/S 社が保有している。植物自体に内在する植物保護物質の検索の結果から導かれた殺虫スペクトラムの広い殺虫剤で、落葉果樹、園芸作物、棉、馬鈴薯、菜種等を対象にカナダ、中国、インド、スイス、トルコ、日本などで使用されている。

ホサロンの毒性及び作物残留基準については JMPR において、1972 年、1993 年及び 1997 年に評価され、1997 年 JMPR 会議において ADI は 0.02 mg/kg/日と決定された。2001 年には RfD が評価され 0.3 mg/kg/日と決定された。

Codex (2010) では果樹などに残留基準値が設定されている。

Almonds	0.1 ppm
Hazelnuts	0.05 ppm
Pome fruits	2 ppm
Stone fruits	2 ppm
Walnuts	0.05 ppm

日本では 2001 (平成 13) 年に残留農薬安全性評価委員会で評価され、ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と結論付けられた。

無 毒 性 量 : 0.2mg/kg/日
動 物 種 : ラット
投与量 / 投与経路 : 5ppm / 混餌
試 験 期 間 : 104 週
試 験 の 種 類 : 慢性毒性発がん性試験
安 全 係 数 : 100
A D I : 0.002mg/kg/日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名：ホサロン
英名：phosalone

2) 別名

商品名：ルビトックス、Azonfene、Benzofos、Zolone
試験名：R. P. 11974、11974R. P

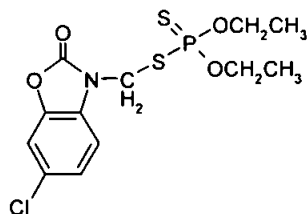
3) 化学名

(登録名) 和名：3-ジエトキシホスホリルチオメチル-6-クロロベンゾキサゾロン
英名：3-diethoxyphosphorylthiomethyl-6-chlorobenzoxazolone

(IUPAC名) 和名：S-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾキサゾール-3-イルメチル 0,0-ジエチルホスホジチオエート
英名：S-6-chloro-2,3-dihydro-2-oxobenzoxazol-3-ylmethyl 0,0-diethyl phosphorodithioate

(CAS名) 和名：S-[(6-クロロ-2-オキソ-3(2H)-ベンゾキサゾリル)メチル] 0,0-ジエチルホスホジチオエート
英名：S-[(6-chloro-2-oxo-3(2H)-benzoxazolyl)methyl] 0,0-diethyl Phosphorodithioate

4) 構造式



5) 分子式 $C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$

6) 分子量 367.8

7) CAS NO. 2310-17-0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

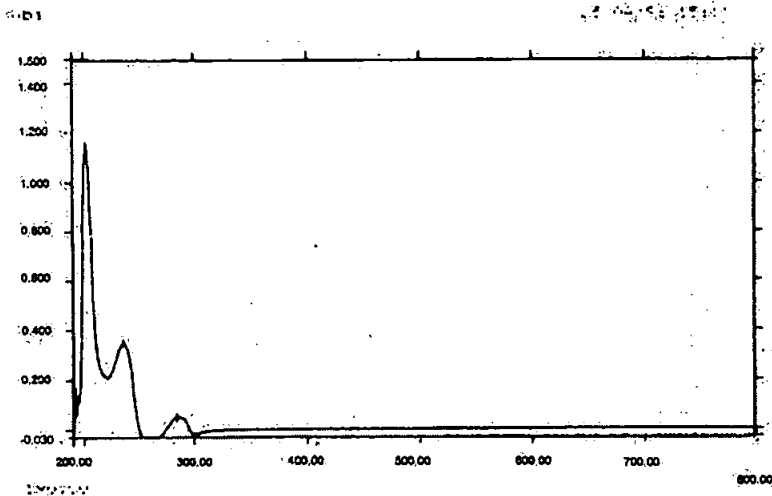
2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	
色調		白色	官能法 アベンティス クロップサイエンス(株)(1995)	
形状		結晶粉末固体		
臭気		有機リン臭		
密度		1.49g/cm ³ (20℃)	比重瓶法/アベンティス クロップサイエンス(株)(1995)	
融点		46.9℃	DSC 法/アベンティス クロップサイエンス(株)(1995)	
沸点		175℃で分解のため測定不能	DSC 法/アベンティス クロップサイエンス(株)(1995)	
蒸気圧		1.56×10 ⁻⁵ Pa (25℃)	気体流動法/アベンティス クロップサイエンス(株)(2001)	
解離定数 (pka)		水溶解度が低いため測定不能	理由書	
溶解度	水	1.4mg/L (20℃)	カラム溶出法/ロヌ・ブーランアグロ(株)(1995)	
	有機溶媒	n-ヘプタン	26.3g/L (20℃)	フラスコ法/ロヌ・ブーランアグロ(株)(1997)
		トルエン	>1000g/L (20℃)	
		ジクロロメタン	>1000g/L (20℃)	
		アセトン	>1000g/L (20℃)	
		メタノール	>1000g/L (20℃)	
		酢酸エチル	>1000g/L (20℃)	
		n-オクタノール	266.8g/L (20℃)	
オクタノール/水 分配係数 (log Pow)		logPow=4.01 (20℃)	HPLC 法/ロヌ・ブーランアグロ(株)(1995)	
土壌吸着係数 (K _{oc} ,K)		測定不能	9 農産第 5089 号通達及び OECD106 /株式会社化学分析コンサルタント(1999)	
加水分解性		推定半減期 (25℃) : pH4 >365 日 pH7 157 日 pH9 7.6 日	OECD111/アベンティス クロップサイエンス(ドイツ)(2002)	
水中 光分解性	pH7 緩衝液	半減期 : 0.4 日 (20℃) (49.5W/m ² (300~400nm))	12 農産第 8147 号通達 /RCC Ltd (スイス)(2002)	
	自然水	半減期 : 1.6 時間 (25℃) (36.7W/m ² (300~400nm)、 402W/m ² (300~800nm))	9 農産第 5089 号通達 /株式会社化学分析コンサルタント (1999)	
	河川水	半減期 : 1.29 日 (東京・春季換算/25℃)	12 農産第 8147 号通達 /日本残留農薬研究所 (2008) (GLP)	
安定性	対熱	約 175℃で分解のため 測定不能	DSC 法 アベンティス クロップサイエンス(株)(2001)	
スペクトル	UV	図 1、図 2、図 3	OECD101/ロヌ・ブーランアグロ(株)(1996)	
	IR	図 4	機器分析/ロヌ・ブーランアグロ(株)(1996)	
	EI,MS	図 5		
	NMR	図 6、図 7、図 8		
生物濃縮性		BCF 魚肉部 = 78 内臓 = 280 魚体全体 = 190	28 日間暴露ブルーギル /ナリテカル バイオケミストリー研究所 (1986 年) (GLP)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図1 UVスペクトル (酸性溶媒中)

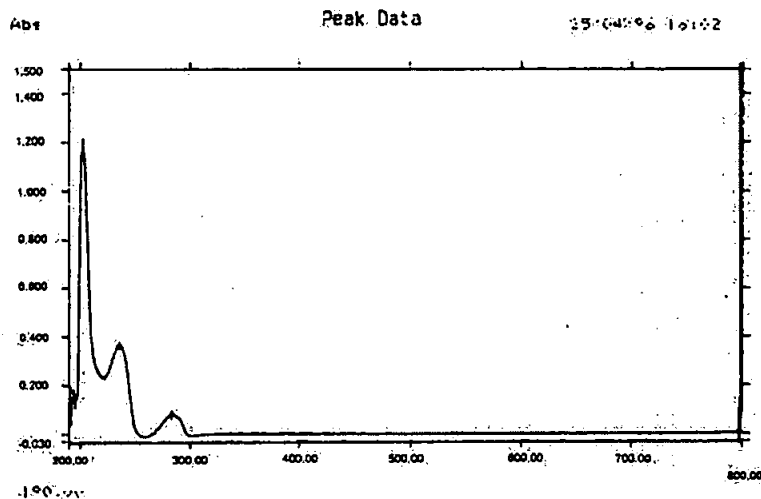
Compound : phosalone
Concentration : 2.81×10^{-5} M
Solvent : HCl 1N / CH₃OH : 10/90 (v/v)
Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
Scan Speed : 120 nm x min⁻¹
Slit width : 0.5 nm
Cell type : HELMA, 100-QS
Path length : 10.00 mm



Sample : PHOSALONE A521NJ 10S MILIEU NEUTRE
Comment : ETUDE 96-58 PHOSALONE UV-VISIBLE SPECTRA
Scan Speed : 120 nm/min Slit : 0.5 nm PNT Voltage : Auto Gain
Baseline : User 1 Sampling Interval: Auto

図2 UVスペクトル (中性溶媒中)

Compound : phosalone
Concentration : 2.81×10^{-5} M
Solvent : H₂O / CH₃OH : 10/90 (v/v)
Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
Scan Speed : 120 nm x min⁻¹
Slit width : 0.5 nm

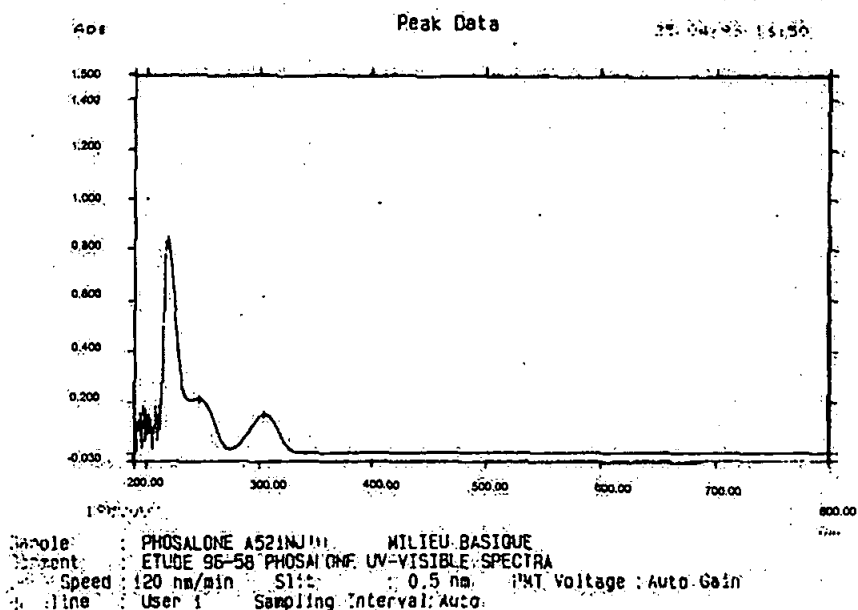


Sample : PHOSALONE A521NJ 110 MILIEU ACIDE
Comment : ETUDE 96-58 PHOSALONE UV-VISIBLE SPECTRA
Scan Speed : 120 nm/min Slit : 0.5 nm PNT Voltage : Auto Gain
Baseline : User 1 Sampling Interval: Auto

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図3 UV スペクトル (塩基性溶媒中)

Compound : phosalone
 Concentration : 2.81×10^{-5} M
 Solvent : NaOH 1N / CH₃OH : 10/90 (v/v)
 Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
 Scan Speed : $120 \text{ nm} \times \text{min}^{-1}$
 Slit width : 0.5 nm
 Cell type : HELMA, 100-QS
 Path length : 10.00 mm

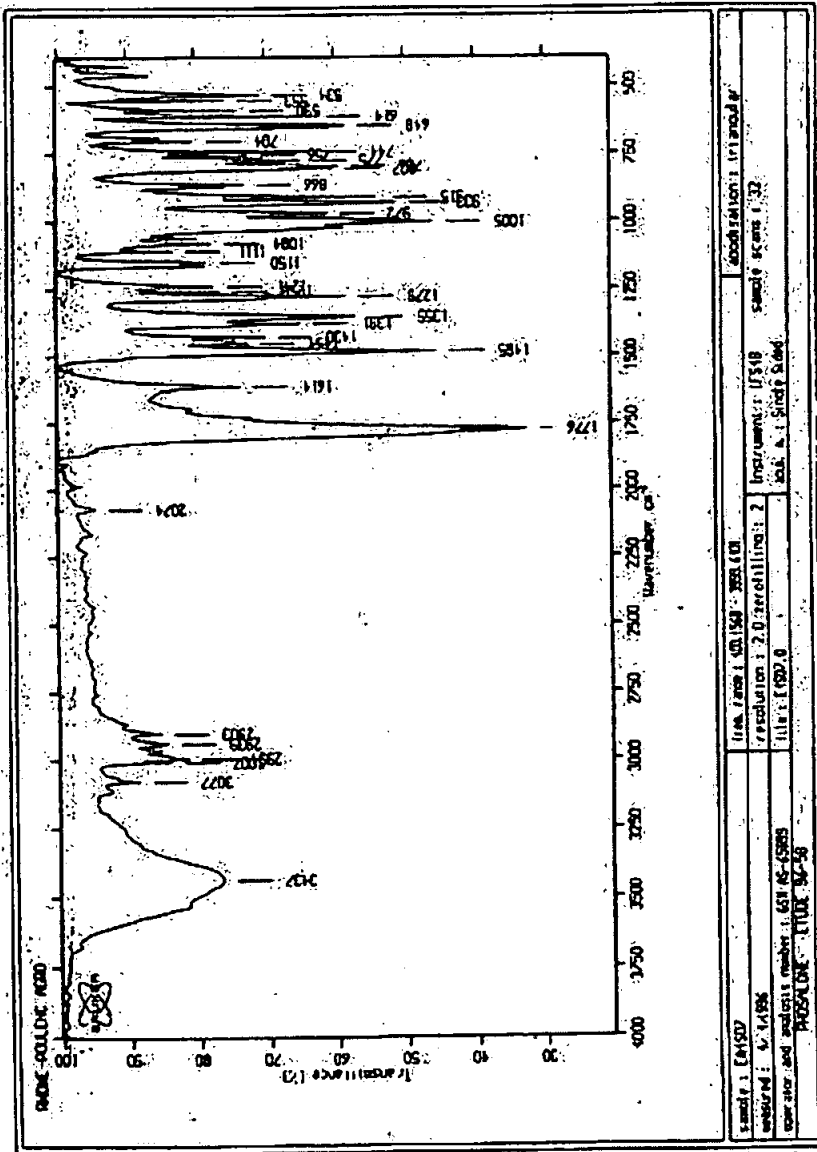


UV 吸収における最大吸収波長とモル吸光係数

Wavelength nm	Concentration $\text{mol} \times 10^{-5}$	Absorbance	Σ $1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$
Acid medium			
202.5	2.81×10^{-5}	1.2006	42726
236.0		0.3680	13096
283.5		0.0830	2954
Neutral medium			
202.0	2.81×10^{-5}	1.1442	40719
236.0		0.3508	12484
284.5		0.0541	1925
Basic medium			
208.0	2.81×10^{-5}	0.1690	6014
218.5		0.8409	29925
247.5		0.2135	7598
303.5		0.1516	5395

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図4 IR スペクトル



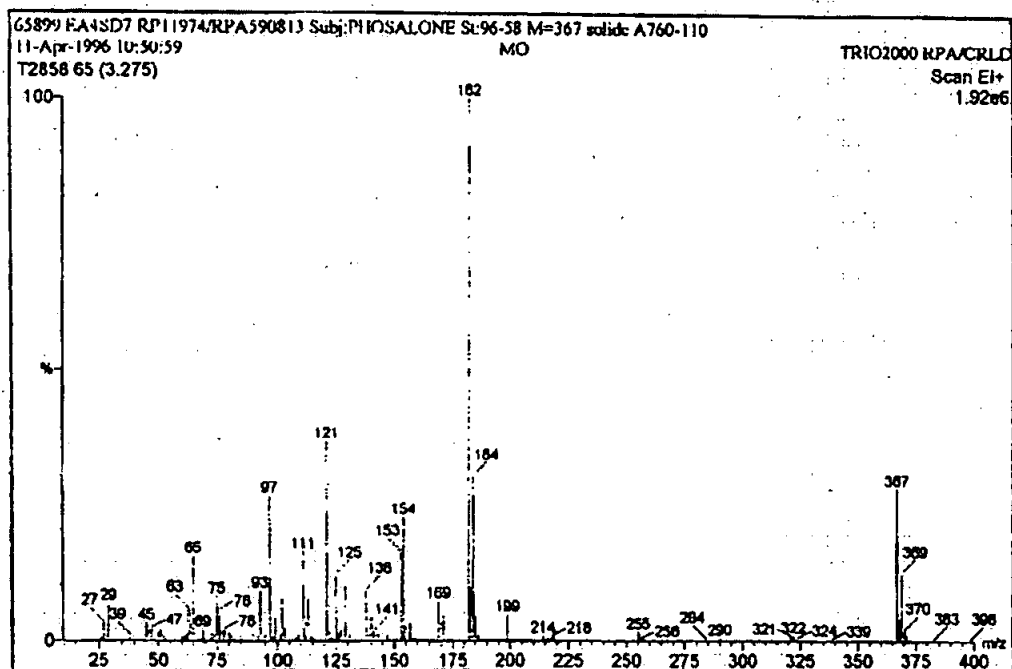
ホサロンに特異的な吸収ピーク

波長 (cm-1)	所属
2994	CH ₃ sp ³ の伸縮
1776	C=Oの伸縮
1614	芳香族の伸縮
1485	CH ₂ のペンディング
1454	CH ₂ のペンディング
654 and 648	P=Sの伸縮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図5 EI/MS スペクトル

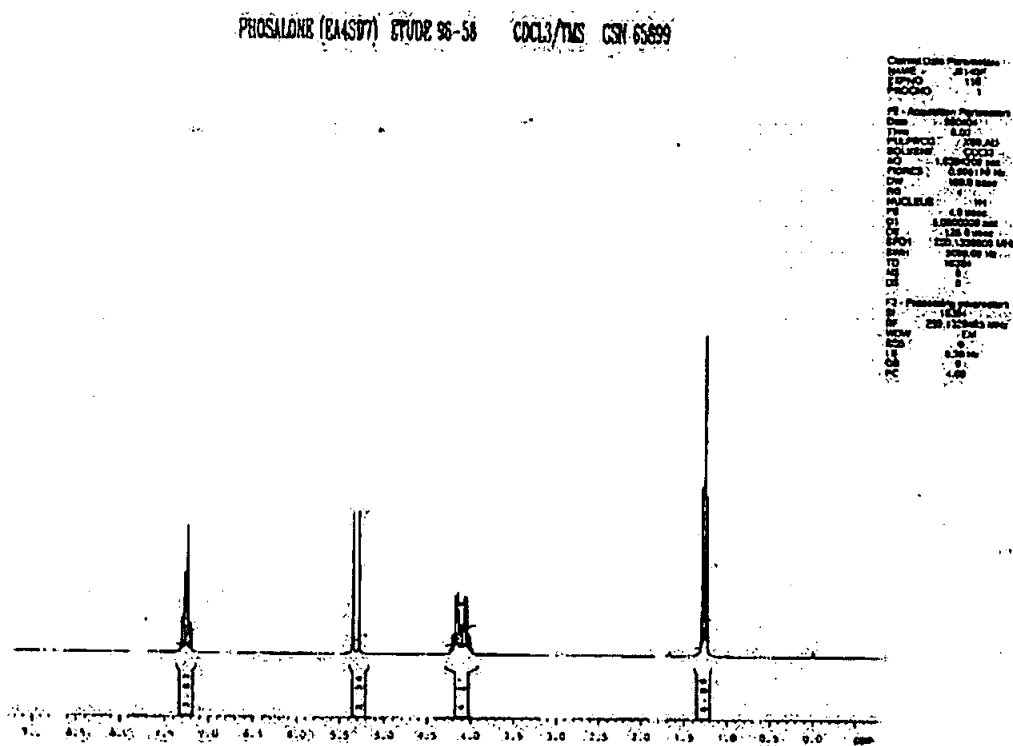
ホサロンに特異的なイオンを下表に示す。



m/z	帰属
367 (1^{35}Cl)	分子イオンピーク M^+
322 (1^{36}Cl)	$[M - \text{OC}_2\text{H}_5]^+$
182 (1^{35}Cl)	ベースイオン
	$\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})\text{O} \end{array} \right]^+$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

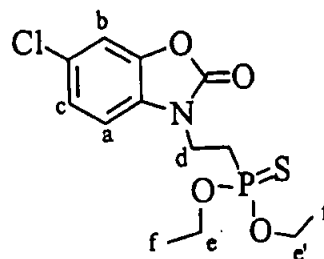
図6 1H NMR スペクトル



H NMR スペクトルの帰属

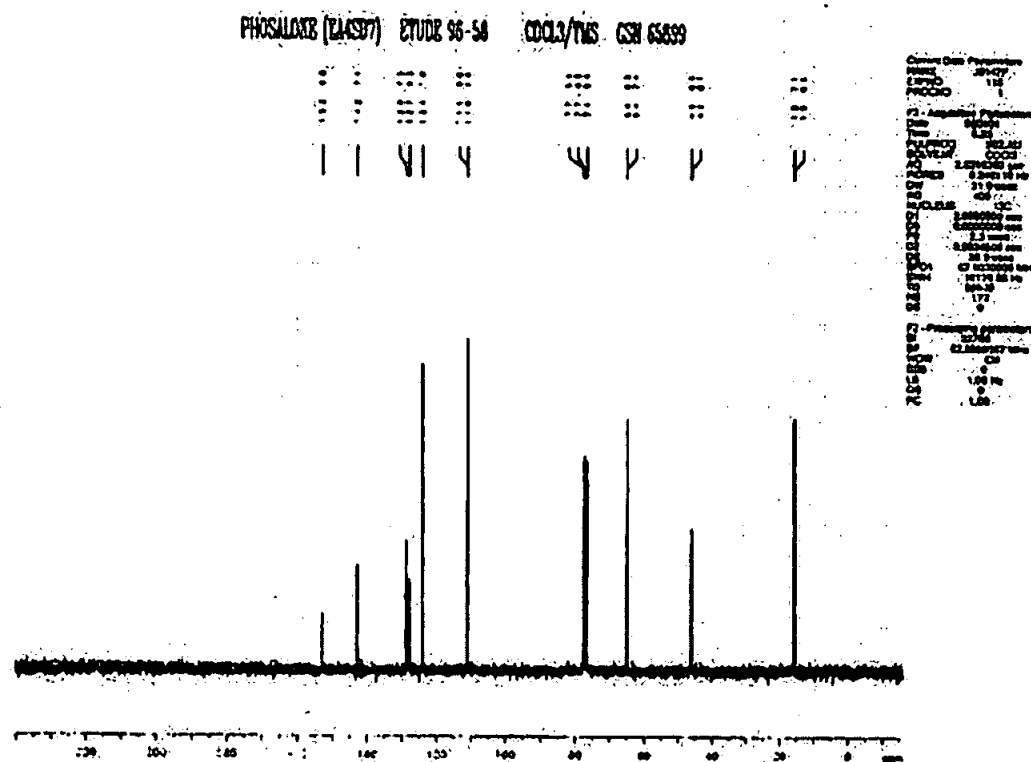
σ 1)	強さ 2)	多重度、J ³⁾	帰属 4)
7.29	1	d, 8.5Hz	a
7.23	1	d, 1.9Hz	b
7.21	1	dd, 8.5 and 1.9	c
5.31	2	d, 16.8HZ(¹ H- ³¹ P)	d
4.25 - 4.00	4	m	e and e'
1.27	6	t, 7.0Hz	f and f'

- 1) σ : 内部標準 TMS のシグナル(0ppm)に対する化学シフト(ppm)(Hz/MHz)
- 2) 強さは該当シグナルの積分により測定
- 3) s:一重線、d:二重線、t:三重線、m:多重線、J:カップリング定数(いずれも精度 ± 0.3 Hz)
- 4) シグナルは、左図のように元素のプロトンに帰属させた。



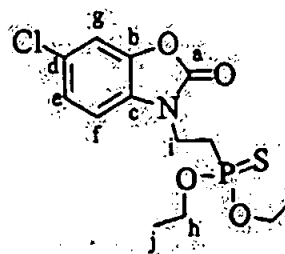
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図7 ^{13}C NMR スペクトル



^{13}C NMR スペクトルの帰属

σ 1)	多重度、J ²⁾	帰属 ³⁾
152.9	s	a
142.7	s	b
128.7+	s	c ⁺
128.0+	s	d ⁺
124.1	s	e
11.0	s	f*
110.9*	s	g*
64.8	d, 6.7Hz (^{13}C - ^{31}P)	h
46.0	d, 3.4Hz (^{13}C - ^{31}P)	i
15.6	d, 8.2Hz (^{13}C - ^{31}P)	j



1) σ : 内部標準 TMS シグナル(0ppm)に対する化学シフト (ppm)(Hz/MHz)

2) s : 一重線、d : 二重線、J : カップリング定数 (いずれも精度 $\pm 0.5\text{Hz}$)

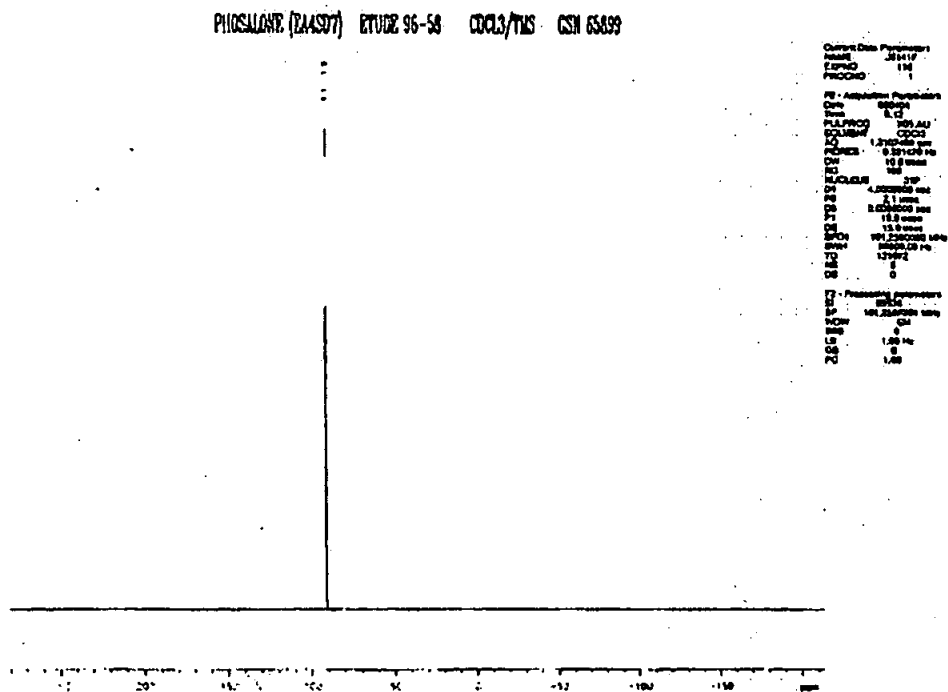
3) シグナルは、以下のように元素のプロトンに帰属させた。

+ : これらは相互転移する

* : これらは相互転移する

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図 8 ^{31}P NMR スペクトル

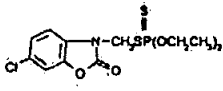


^{31}P NMR スペクトルの帰属

^{31}P の共鳴（一重線）は $\delta = 91.1\text{ppm}$ に存在し、ホスホロジチオアート基に特異的である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ホサロン	S-6-クロロ-2,3-ジヒドロ -2-オキソ-1,3-ベンゾキサ ゾール-3-イルメチル O,O'-ジエチルホスホロ ジチオエート		C ₁₂ H ₁₅ ClNO ₄ PS ₂	367.8		
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

4. 製剤の成分組成

ホサロン乳剤

(1) 35.0%乳剤 (ルビトックス乳剤)

ホサロン	35.0%
有機溶剤、乳化剤等	65.0%

(2) 20.0%乳剤 (ホクコーランベック乳剤)

ホサロン	20.0%
DDVP	40.0%
有機溶剤、乳化剤等	40.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

ホサロンの殺虫スペクトラムは広く、種々のダニ類、バッタ目（種々のバッタ類）、アザミウマ目（柑橘・棉等のスリップス類）、カメムシ目（アブラムシ類等）、チョウ目（夜蛾類、ハマキ蛾類等）、ハエ目（タネバエ類、ミバエ類等）、ハチ目（ハバチ等）に効果がある。我が国ではハダニ、アブラムシ、ナストビハムシ防除の使用が多い。

2. 作用機構

ホサロンは他の有機リン系殺虫剤と同様に、虫体に直接接触あるいは散布された植物の組織または汁液とともに口器から摂食によって摂取され、アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することによりその殺虫効果を発現する。

3. 作用特性と防除上の利点等

非浸透性で、広範な害虫に対し、即効性の安定した効果がありコストパフォーマンスが良い特長がある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) ルビトックス乳剤 (ホサロン 35.0%)

作物名	適用害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ホサロンを含む農薬の総使用回数
なし	ハダニ類 アブラムシ類	1000～ 1500倍	収穫45日前まで	2回以内	散布	2回以内
メロン きゅうり		1000～ 1500倍	収穫前日まで			
ばれいしょ		1000～ 1500倍	収穫30日前まで	5回以内		5回以内
	ナストビムシ	1000倍				
すいか	ハダニ類 アブラムシ類	1000～ 1500倍	収穫3日前まで	2回以内		2回以内
茶	アブラムシ類、ハダニ類、コカクモンハマキ、ミドリヒメヨコバイ	1000～ 1500倍	摘採14日前まで	1回以内		1回以内
	チャノホソガ	1000倍				

* 下線部は現在申請中。

(2) ランベック乳剤 (ホサロン20.0%+DDVP40.0%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ホサロンを含む農薬の回数	DDVPを含む農薬の総使用回数
キャベツ	アブラムシ類、アオムシ、コナガ、ヨトウムシ、タマナギンウワバ	1000～ 2000倍	収穫3日前まで	5回以内	散布	5回以内	5回以内
はくさい		1000～ 2000倍	収穫7日前まで				
きゅうり(露地栽培)	アブラムシ類、ミナミキイアザミウマ	1000～ 2000倍	収穫7日前まで	2回以内		2回以内	6回以内
ばれいしょ	アブラムシ類、ナストビムシ	1000倍	収穫30日前まで	5回以内		5回以内	
すいか	アブラムシ類	1000倍	収穫3日前まで	2回以内		2回以内	4回以内
メロン		1000倍	収穫7日前まで				
なし、うめ		1000倍	収穫45日前まで				
もも		1000倍	収穫14日前まで				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

1) ルビトックス乳剤 (ホサロン35.0%)

- (1) 使用量に合わせて薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜ乳液にして散布すること。
- (3) アルカリ性製剤との混用は使用直前に行うこと。
- (4) 原液が誤って皮膚についたときは、直ちに石鹼でよく洗い落とすこと。
散布の際はマスクなどをして散布液を吸い込んだり、多量に浴びたりしないように注意し、作業後は顔、手足など皮膚の露出部を石鹼でよく洗うがいをする。
また、作業衣、使用した器具などもよく水で洗うこと。
- (5) うり類に対しては低温時にツルの先端部の黄化などの薬害を生ずるおそれがあるので、晩霜のおそれのあるような時期には使用はさけること。
- (6) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用を避けること。
 - ③ 養蜂が行われている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。
- (7) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

2) ランベック乳剤 (ホサロン20.0%+DDVP40.0%)

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 石灰硫黄合剤、ボルドー液などのアルカリ性薬剤との混用はさけること。
- (3) 調製液はなるべく早く使用すること。
- (4) 害虫の発生初期に虫体に直接つくように散布すること。
- (5) うり類には薬害のおそれがあるので、晩霜の危険のあるような時期には散布はさけること。
- (6) 八重桜および幼木のチシマザクラには薬害を生ずるおそれがあるので、付近にある場合にはかからないように注意して散布すること。
- (7) 野菜類の幼苗に高濃度で散布すると、薬害を生ずるおそれがあるので必ず所定の濃度を守ること。
- (8) ミナミキイロアザミウマの防除に使用する場合、生息密度が高まると効果が劣るので、初発生をみたら直ちに散布すること。なお本剤は卵、蛹に対する効果は劣るので、約一週間間隔で散布すること。
- (9) ミナミキイロアザミウマは繁殖が早いので、散布はかけ残しのないようにていねいに行うこと。
- (10) 本剤は自動車に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (11) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用を避けること。
 - ③ 養蜂が行われている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。
- (12) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(1) ルビトックス乳剤

- (1) 水産動植物(魚類、甲殻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(2) ランベック乳剤

- (1) 水産動植物(甲殻類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

2) 分析対象の化合物

化学名：3-ジエトキシホスホリルチオメチルー6-クロロベンズオキサゾン

分子式：C₁₂H₁₅ClNO₄P₂S₂

分子量：367.81

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					塩野義製薬㈱ 油日ラボラトリーズ			
なし (圃場) (可食部) 昭和47年度	ホロン35%乳剤 1000倍 300ℓ/10a 散布	愛知農総 試	0	—			<0.005	<0.005
			1	7			0.920	0.810
			1	14			0.535	0.514
			1	21			0.598	0.558
			2	7			1.302	1.210
			2	14			0.800	0.796
			2	21			0.908	0.878
			ホロン35%乳剤 1000倍 300ℓ/10a 散布	鳥取果試	0	—		
	1	7					2.14	2.01
	1	14					1.09	1.04
	1	21					0.99	0.90
	2	7					2.96	2.90
	2	14					2.24	2.17
						㈱日本食品 分析センター		塩野義製薬㈱ 油日ラボラトリーズ
なし (圃場) (可食部) 平成元年度	ホロン35%乳剤 1000倍 625ℓ/10a 散布	三重農技	0	—	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			2	45	0.302	0.286	0.094	0.093
	ホロン35%乳剤 1000倍 500ℓ/10a 散布	鯉淵学園	0	—	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			2	45	0.109	0.106	0.046	0.042
			2	60	0.034	0.033	0.012	0.012

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					麻布大学		トモノ農薬㈱	
うめ (露地) (果実) 昭和57年度	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 400ℓ/10a 散布	山梨果試	0	—	0.008	0.008	<0.003	<0.003
			2	21	0.046	0.046	0.084	0.080
			2	32	0.046	0.044	0.035	0.034
			2	47	0.009	0.009	0.009	0.008
	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 600ℓ/10a 散布	和歌山果試	0	—	<0.004	<0.004	<0.003	<0.003
			2	21	0.724	0.724	0.924	0.904
			2	30	0.703	0.698	0.850	0.780
			2	45	0.287	0.284	0.202	0.196
					(財)日本食品 分析センター		塩野義製薬㈱ 油日ラボラトリーズ	
もも (無袋) (果皮) 昭和57年度	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 400ℓ/10a 散布	福島果試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	15	9.00	8.92	12.52	12.32
			2	30	3.96	3.93	4.47	4.47
			2	45	1.20	1.20	3.50	3.45
	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 400ℓ/10a 散布	石川農試	0	—	0.01	0.01	0.04	0.04
			2	15	5.56	5.43	7.60	7.53
			2	30	3.76	3.62	1.31	1.28
			2	45	1.03	1.02	6.20	6.10
もも (無袋) (果肉) 昭和57年度	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 400ℓ/10a 散布	福島果試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	15	0.09	0.09	0.08	0.08
			2	30	0.02	0.02	0.03	0.03
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	ホサロン 35% + DDVP20%乳剤 1000倍 400ℓ/10a 散布	石川農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	15	0.04	0.04	0.02	0.02
			2	30	0.02	0.02	0.01	0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (露地) (果実) 昭和52年度	ホロン 35%乳剤 1000倍 150ℓ/10a 散布	兵庫農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	ホロン 35%乳剤 1000倍 150 ~200ℓ/10a 散布	日植防研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品 分析センター		塩野義製薬㈱ 油日ラボラトリーズ	
すいか (施設) (果実) 昭和63年 度	ホロン35%乳剤 1000倍 2500/10a 散布	石川県植 防	0	—	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	3	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	7	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	14	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
	ホロン35%乳剤 1000倍 2500/10a 散布	鳥取園試	0	—	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	3	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	7	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			2	14	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
					(財)日本食品 分析センター		北興化学工業㈱	
きゅうり (施設) (果実) 昭和63年 度	ホロン35%乳剤 1000倍 2500/10a 散布	日植防牛 久	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.42	0.41	0.37	0.36
			2	3	0.09	0.09	0.07	0.07
			2	7	0.03	0.03	0.03	0.03
	ホロン35%乳剤 1000倍 2500/10a 散布	日植防高 知	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	1	0.80	0.79	0.75	0.74
			2	3	0.31	0.30	0.21	0.21
			2	7	0.02	0.02	0.02	0.02
					中央大学 理工学部		大塚化学薬品㈱	
ばれいしょ (塊茎) (露地) 昭和54年 度	ホロン35%乳剤 1000倍 1000/10a 散布	北海道中 央農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			4	29	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			5	29	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			6	29	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	ホロン35%乳剤 1000倍 1000/10a 散布	日植防牛 久	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			4	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			5	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			6	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					麻布大学		トモノ農薬㈱	
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和54年 度	ホロン35%+ DDVP20%乳剤 1000倍 160 ~240ℓ/10a 散布	長野県植 防	0	—	<0.01	<0.01	<0.003	<0.003
			3	3	0.08	0.08	0.056	0.056
			3	7	0.11	0.10	0.116	0.116
			3	14	<0.01	<0.01	0.020	0.020
			5	3	0.03	0.03	0.092	0.092
			5	7	0.01	0.01	0.022	0.022
			5	14	0.05	0.04	0.011	0.011
	ホロン35%+ DDVP20%乳剤 1000倍 150ℓ/10a 散布	日植防牛 久	0	—	<0.01	<0.01	<0.003	<0.003
			3	3	<0.01	<0.01	0.015	0.015
			3	7	<0.01	<0.01	0.071	0.069
			3	14	0.02	0.02	0.097	0.096
			5	3	0.23	0.21	0.189	0.188
			5	7	0.06	0.06	0.028	0.027
			5	14	0.05	0.05	0.050	0.050
キャベツ (露地) (葉球部) 昭和55年 度	ホロン35%+ DDVP20%乳剤 1000倍 162 ~247ℓ/10a 散布	神奈川園 試	0	—	<0.02	<0.02	<0.003	<0.003
			3	1	<0.02	<0.02	0.010	0.010
			3	3	<0.02	<0.02	0.008	0.008
			3	7	<0.02	<0.02	0.003	0.003
			5	1	<0.02	<0.02	0.004	0.004
			5	3	<0.02	<0.02	0.004	0.004
			5	7	<0.02	<0.02	<0.003	<0.003
	ホロン35%+ DDVP20%乳剤 1000倍 100 ~200ℓ/10a 散布	静岡農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.003	<0.003
			3	1	<0.02	<0.02	0.061	0.059
			3	3	0.08	0.08	0.066	0.064
			3	7	<0.02	<0.02	0.023	0.022
			5	1	0.02	0.02	0.063	0.062
			5	3	0.02	0.02	0.005	0.004
			5	7	<0.02	<0.02	0.010	0.010

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					塩野義製薬(株) 油日ラボラトリーズ			
茶 (露地) (荒茶) 昭和47年度	ホロン35%乳剤 1000倍 2000/10a 散布	静岡茶試	0	—			<0.01	<0.01
			1	7			1.56	1.47
			1	14			1.06	1.06
			1	21			0.26	0.26
			2	7			12.12	11.94
	ホロン35%乳剤 1000倍 2000/10a 散布	三重農技 センター	0	—			0.07	0.07
			1	7			2.20	1.98
			1	14			0.34	0.30
			1	21			0.20	0.19
			2	7			4.38	4.35
茶 (露地) (浸出液) 昭和47年度	ホロン35%乳剤 1000倍 2000/10a 散布	静岡茶試	0	—			<0.02	<0.02
			1	7			0.87	0.86
			1	14			0.09	0.08
			1	21			0.03	0.02
			2	7			0.65	0.62
	ホロン35%乳剤 1000倍 2000/10a 散布	三重農技 センター	0	—			<0.02	<0.02
			1	7			0.15	0.14
			1	14			0.04	0.04
			1	21			0.02	0.02
			2	7			0.48	0.45
					(財)残留農薬 研究所		(株)化学分析 コンサルタント	
茶 (露地) (荒茶) 2008年度	ホロン35%乳剤 1000倍 4000/10a 散布	静岡県農 技 茶業研究 センター	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	7	14.6	14.5	12.1	11.9
			1	13	9.51	9.44	9.18	9.02
			1	21	1.52	1.49	1.46	1.40
	ホロン35%乳剤 1000倍 4000/10a 散布	鹿児島農 業開発総 合センター 茶業部	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	7	58.4	57.2	48.3	47.3
			1	14	9.41	9.00	7.94	7.73
			1	21	0.50	0.50	0.44	0.43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 分析対象の化合物名

化学名：3-ジエトキシホスホリルチオメチルー6-クロロベンズオキサゾン

分子式：C₁₂H₁₅ClINO₄PS₂

分子量：367.8

(3) 残留試験結果

① 圃場試験 (畑地)

推定半減期：10日以内 (滋賀農試)

2日以内 (兵庫農試)

分析機関：塩野義製薬株式会社

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度 量 回数	試料採取年月日	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
滋賀農試 (沖積壤土)	35%乳剤 1000倍 1500/10a	47/6/28	0	—	<0.005	2	<0.005
		47/7/19	4	0	3.70	2	3.62
		47/7/22	4	3	3.20	2	3.15
		47/7/26	4	7	2.50	2	2.35
		47/8/25	4	3 7	0.40	2	0.36
兵庫農試 (沖積壤土)	35%乳剤 1000倍 1500/10a	47/7/18	0	—	<0.005	2	<0.005
		47/7/18	4	0	1.16	2	1.12
		47/7/20	4	2	0.68	2	0.60
		47/7/25	4	7	0.17	2	0.16
		47/8/2	4	1 4	0.05	2	0.05

② 容器内試験 (畑地)

推定半減期：5日以内

分析機関：塩野義製薬株式会社

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度 量 回数	試料採取年月日	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
鳥取大山 (火山灰壇壤土)	45%乳剤 26mg/2.5kg 土壌 (4.17ppmに相当)	47/4/20	1	—	3.64	2	3.45
		47/4/27	1	7	1.13	2	1.08
		47/5/4	1	1 4	0.69	2	0.69
		47/5/11	1	2 1	0.41	2	0.41
		47/5/18	1	2 8	0.26	2	0.26
		47/5/31	1	3 5	0.20	2	0.19

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3. 後作物残留試験

試験省略

根拠条文：13 生産第 3986 号 4. 試験成績の提出の除外について(8)－②

具体的理由：DT50 が 1 0 日以内であった。

4. 環境中予測濃度算定関係

試験省略

根拠条文：12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知第 4 中「別表 2 に掲げる場合」
の本試験結果を環境中予測濃度の代替として使用しない場合に該当する。

具体的理由：予測濃度の算出に利用しないため

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

〈試験一覧表〉

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当たり の供試数	試験方 法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L)				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						原体:実測値、製剤:設定値					
						24hr	48hr	72hr	96hr		
1 (GLP)	魚類急性毒性 試験 原体	コイ	10	流水式	19.7- 20.4	2.4	2.1	2.1	2.1	ローヌプーラン (1995年)	25
2 (GLP)	ミジンコ類遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	19.1- 20.8	—	0.739 µg/L	—	—	ローヌプーラン (1995年)	26
3 (GLP)	藻類生長阻害 試験 原体	緑藻 <i>Scenedesmu s subspicatus</i>	初期細胞濃 度 1.95 x 10 ⁴ ~2.05 x 10 ⁴ 細胞/ml	振とう 培養法	23.6- 24.6°C	EbC ₅₀ 0-72hr 1.1 ErC ₅₀ 0-72hr 1.5				ローヌプーラン (1999年)	27
4	魚類急性毒性 試験 乳剤 35%	コイ	10匹	止水式	20.0- 22.0	5.0	4.2	—	4.2	東京水産大学 (1964年)	28
			10匹	止水式	24.0- 27.0	4.3	3.2	—	3.2		
5	魚類急性毒性 試験 乳剤 35%	コイ	10匹	止水式	19.5- 28.5	1.8 *	1.25 *	—	1.13	名古屋大学 (1964年)	29
6 (GLP)	ミジンコ類急 性遊泳阻害試 験 乳剤 35%	オオミジンコ	20頭/1濃度 区(1連に付 き5頭で1 濃度区20 頭)	止水式	20.0±1 .0°C	24時間 EC ₅₀ 値: >1.89µg/L		48時間 EC ₅₀ 値: 0.99µg/L		日本医学臨床 検査研究所 (2004年)	30
7 (GLP)	藻類生長阻害 試験 乳剤 35%	緑藻 <i>Pseudokirch neriella subcapitata</i>	初期細胞濃 度 10 ⁴ 細胞 /ml	振とう 培養法	24.0±1 .0°C	EbC ₅₀ 0-72hr 2.1 ErC ₅₀ 0-72hr 6.1				セーフファーム (英国) (2003年)	31

* : 有効成分濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

ホサロン原体：コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.1)

試験機関：Rhône-Poulenc Agrochimie(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年：1995年

被験物質：ホサロン原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*) 一群 10 匹 (6 濃度区、1 助剤対照区および希釈水対照区) 平均全長 4.5 cm (4.2~4.7cm)、平均湿重量 1.8g (1.6~2.2g)

方法：8つの暴露水槽 (15 l の透明ガラス容器) を使い、試験名目濃度 0.04、0.12、0.40、1.25、4.0 及び 12.8mg/l で、新たに調製された試験溶液が 1 日当たり 4.8~4.9 量を水槽に導入する流水式試験条件下で実施された。試験溶液は、被験原液 (0.4、1.1、3.8、12、38 及び 122mg/ml (DMF:助剤)) が 5.26µl/min の固定流量で 50.5ml/min の固定流量の希釈水に添加されることで調整された。投与開始 3 時間 15 分後及びそれ以降は 24 時間間隔でコイの死亡数および亜致死的毒性症状を記録した。16 時間点灯、8 時間消灯の光周期を維持 (試験溶液の表面照度：189~227 ルクス) し、試験前の少なくとも 24 時間を除いて自動分配装置によって 1 日 2 回給餌した。pH の範囲は 6.78~7.55 であった。溶存酸素濃度は 6.6mg/l 以上で維持された。

試験水温：19.7 - 20.4°C

結果：

設定濃度	0.03、0.1、0.3、1.2、4.2、5.7
実測濃度 (mg/L)	0.033、0.097、0.293、1.207、4.23 及び 5.72
LC50 (24 時間) (mg/L) *1 *2	2.4
LC50 (48 時間) (mg/L) *1 *2	2.1
LC50 (72 時間) (mg/L) *1 *2	2.1
LC50 (96 時間) (mg/L) *1 *2	2.1
NOEC (96 時間) (mg/L) *2	0.1
死亡例が認められなかった最高濃度(mg/L)	0.3

*1： Dragstedt-Lang (1928 年) の方法によって 95% 信頼限界は求められなかった。

*2： 実測濃度に基づく値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ホサロン原体：ミジンコに対する急性毒性試験

(資料 No.2)

試験機関：Rhône-Poulenc Agrochimie(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年：1995年

被験物質：ホサロン原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 幼体 (生後 24 時間未満)

20 頭 (10 頭 × 2 連) / 試験区

方法：本試験を 48 時間、止水法で実施した。対照区及び各名目濃度区 (70、120、204、346、588 及び 1000ng/l) は 2 反復で実施した。試験培養液 100mL の入った 250mL の試験容器に各 10 頭のミジンコ幼体を移した。24 および 48 時間後、遊泳阻害を観察した。16 時間明条件 (610 ルクス：容器表面照度)、8 時間暗黒条件。試験溶液は、pH：7.82~7.94、溶存酸素濃度：8.2mg/l 以上であった。70、120、204、346、588 及び 1000ng/l の名目濃度に対して、平均実測濃度は 57、138、211、327、619 及び 1042ng/l であった。

試験水温：19.1~20.8°C

結果：

設定濃度 (ng/L)	0、70、120、204、346、588、1000
実測濃度 (ng/L)	0、57、138、211、327、619 及び 1042
EC50 (48 時間) ng/L ^{*1*2}	739
NOEC (48 時間) ng/L ^{*2}	211

*1：Dragstedt-Lang (1928 年)の方法によって 95%信頼限界は求められなかった。

*2：実測濃度に基づく値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

ホサロン原体：淡水産藻類の生長阻害試験 (72 時間)

(資料 No.3)

試験機関：Rhône-Poulenc Agrochimie(仏)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

被験物質：ホサロン原体

供試生物：緑藻 (*Scenedesmus subspicatus*) 86.81SAG 株

初期濃度 $1.95 \sim 2.05 \times 10^4$ cells/mL

方 法：100mL の試験培地を入れた 250mL の三角フラスコを用いて 6 連の無処理区と 3 連の処理区及び助剤対照区に *Scenedesmus subspicatus* 藻類細胞を接種した。全てのフラスコは通気性のあるステンレススチールキャップをして、 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ の温度管理された部屋で培養された。照明は、人工灯で照度：6000～10000 ルクスの連続照射とした。試験培養は、 100 ± 15 rpm の速度で連続的に振とうした。インキュベート開始後約 24 時間間隔で、各試験容器 (1 連) の細胞密度を測定した。試験溶液は被験物質を助剤 (DMF) で溶解され希釈された原液をもとに調製された。名目濃度 0.3、0.7、1.4、3.2 及び 7.0 mg/l に対する平均測定濃度は 0.26、0.56、0.95、2.0 及び 3.0 mg/l であった。対照区の 72 時間後に測定された藻類の細胞濃度が開始時の細胞濃度の約 64 倍となり、十分な生長が得られた。
pH の範囲は 7.04～8.08 であった。

試験水温：23.6～24.6°C

結 果：

名目濃度 (mg/L)	0、0.3、0.7、1.4、3.2 及び 7.0		
実測濃度 (mg/L)	0、0.26、0.56、0.95、2.0 及び 3.0		
暴露時間 (hr)	0-24	0-48	0-72
EbC50 (mg/L) *1	1.2	1.1	1.1
ErC50 (mg/L) *1	1.3	1.3	1.5
NOEC (72 時間後) (mg/L) *1	0.56		

*1：実測濃度に基づく値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

4) 魚類急性毒性試験

①ホサロン乳剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：東京水産大学

報告書作成年：1964年

被験物質：RP-11974乳剤（ホサロン35%）

供試生物：コイ、1群10匹 平均体重4g 2反復

方法：入手後約10日間水槽中で飼育し、この間市販のコイ用あるいはニジマス用飼料を与えた。試験前24時間は餌止めをした。
ガラス水槽60×30×30cm(水量40ℓ) 止水式

試験水温：実験1 20~22℃ (平均21℃)

実験2 24~27℃ (平均25℃)

結果：

設定濃度 (mg/L)		実験1	実験2	
		3.36、4.00、4.75、 5.65、6.72	2.37、2.82、3.36、 4.00、4.75、5.65	
LC50 (mg/L) *1		20-22℃		
		24hr	5.0	4.3
		48hr	4.2	3.2
		96hr	4.2	3.2
NOEC (mg/L) *1		-	-	
死亡例の認められなかつた最高濃度 (mg/L)		<3.36	<2.37	

*1：設定濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

② ホサロン乳剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 No.5)

試験機関：名古屋大学農学部

報告書作成年：1964年

被験物質：RP-11974乳剤（ホサロン35%）

供試生物：コイ、1群10匹、平均全長5.3cm、平均体重2.1g 2反復

方法：直径24cm、高さ12cmの円形ガラス水槽（4ℓ）に所定の濃度になるように薬剤を水で溶解した。

試験水温：19.5～28.5℃

結果：

設定濃度 (mg/L)	0.1、0.18、0.32、0.56、 1.0、1.8、3.2、5.6	
LC50 (mg/L)	24hr	1.8
	48hr	1.25
	96hr	1.16
NOEC (mg/L)	—	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	0.32	

*濃度はすべて有効成分濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

ルビトックス乳剤のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対するミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.6)

試験機関：日本医学臨床検査研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：ルビトックス乳剤 (ホサロン 35%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1群各 20頭 (生後 24時間以内の幼体)

方法：本試験を 48 時間、止水法で実施した。1 濃度区は 1 連につき 5 頭で 1 濃度区 20 頭で 200ml 容ガラスビーカーで公比 1.8 で 0.10、0.18、0.32、0.58、1.05 及び 1.89 μ g/L を設定して実施した。24 および 48 時間後、遊泳阻害数及び死亡数を記録した。16 時間明条件、8 時間暗黒条件。試験溶液は pH：7.9~8.1、溶存酸素濃度は、試験開始時 (供試ミジンコのいない状態) で 8.0~8.3 mg/L、試験完了時 (供試ミジンコを 48 時間暴露した試験液) で 7.6~7.9 mg/L であった。なお試験期間を通じて最低溶存酸素濃度は 7.6 mg/L で、飽和溶存酸素濃度の 60%以上であった。

試験水温：20.0 \pm 1.0 $^{\circ}$ C

結果：

設定濃度 (μ g/L)	0, 0.10, 0.18, 0.32, 0.58, 1.05, 1.89	
EC ₅₀ (μ g/L) *1	24 h	>1.89
	48 h	0.99
NOEC (μ g/L) *1	0.18 [0.06]	

* 1 : 設定濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

6) 藻類生長阻害試験

ルビトックス EC 剤:淡水産藻類の生長阻害試験 (72 時間)

(資料 No.7)

試験機関: Safeparm Laboratories (英)
[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: ルビトックス EC 剤 (ホサロン 35.0%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) CCAP278/4 株
初期濃度 1×10^4 cells/mL (設定濃度)

方法: 100mL の試験培地を入れた 250mL の三角フラスコを用いて 3 連の試験濃度区及び無処理区に *Pseudokirchneriella subcapitata* 藻類細胞を接種した。全てのフラスコは蒸発を防ぐためにポリウレタン発泡体ゴム栓付フラスコを用いて $24 \pm 1^\circ\text{C}$ の連続照射 (照度約 4000ルクス) で 72 時間振とう (約 150rpm) 培養した。インキュベート開始後約 24 時間間隔で、各試験容器の細胞密度を測定した。試験溶液は被験物質を直接培地に分散し、設定濃度 1.0、2.0、4.0、8.0 及び 16mg/l の試験溶液を得た。対照区の 72 時間後に測定された藻類の細胞濃度が開始時の細胞濃度の約 61 倍となり、十分な生長が得られた。

水温: $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結果:

設定濃度 (mg/L)	1.0、2.0、4.0、8.0 及び 16	
EbC50 (mg/L) *1 (95%信頼限界)	0-72hr	2.1 (1.8 - 2.4)
ErC50 (mg/L) *1 (95%信頼限界)	0-72hr	6.1 (5.2 - 7.2)
NOEC (72 時間後) *1 (mg/L)	1.0	

* 1 : 設定濃度に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

<試験一覧表>

2-1 蚕

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法	投与量	温度、光条件	試験結果；死亡率	試験機関(報告年)
1	蚕影響試験原体	蚕系統；春嶺×鍾月 脱皮直後の4齢期	20頭/反復 3反復	経口	9.3mg/50g 人工飼料	25℃, 16L・8D	ホサロン1日後：100% 対照(スミチオン) 1日後：58% 2日後：100% 無処理 2日後：0% 4日後：1.7%	日植防研究所(2003)

2-2 ミツバチ

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法	投与量	温度、光条件	試験結果；死亡率	試験機関(報告年)
2 GLP	ミツバチ影響試験原体	セイヨウミツバチ 4-6週齢雌	10頭/反復 3反復	接触	0.4, 0.8, 1.6, 3.1, 6.3 µg/頭	28-29℃ 湿度	LD50(24h, 48h): 4.4µg/頭	IBACON (独, 1998)
			10頭/反復 3反復	経口	7.8, 19.1, 28.7, 67.8, 140.5µg/頭	40-68% 暗黒下	LD50(24h, 48h): 103µg/頭	

2-3 天敵

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法	投与量	温度、光条件	試験結果；死亡率	試験機関(報告年)
3	天敵影響試験原体	コレマンアブラバチ 羽化24時間以内の雌成虫	10頭/反復 3反復	接触	350ppm/ 2µl/cm ² ガラス板	23℃, 16L・8D	ホサロン 2h: 0% 24h: 100% 対照(ジメトエート) 2h: 100%, 無処理 24h: 0% 48h: 6.7%	日植防研究所(2003)
4	天敵影響試験原体	チリカブリダニ 第1若虫	10頭/反復 3反復	接触	350ppm/ 2µl/cm ² インゲン葉	25±1℃, 16L・8D	ホサロン 24h: 43.3% 48h: 56.7% 72h: 66.7% 対照(ジメトエート) 24h: 100% 無処理区 72h: 0%	日植防研究所(2003)
5	天敵影響試験原体	タイリクヒメハナカメムシ 2齢幼虫	10頭/反復 3反復	接触	350ppm/ 2µl/cm ² ガラス板	22±1℃, 16L・8D	ホサロン 24h: 36.7% 48h: 40.0% 対照(ジメトエート) 24h: 100% 無処理区 48h: 0%	日植防研究所(2003)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2-4 鳥類

No	試験の種類・ 被験物質	供 試 生物	1 群当 たりの 供 試数	投 与 方 法	投 与 量	LD ₅₀ 及び 無影響量	観察された影響等	試 験 機 関 (報告年)
1 (GLP)	急性経口 毒性試験 原体	マ ガ モ	雌雄各 5羽	強制経 口投与	100, 215, 464, 1000, 2150 mg/kg	LD ₅₀ ; >2150 mg/kg NOEL; 100 mg/kg	投 与 直 後 の 2150mg 以上で僅 かな嘔吐、最初の 3 日間に 2150mg で僅かな体重増 加量の減少が認 められたが回復。	Wildlife Internatio nal, Ltd. (米,1982)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

(1) ルビトックス乳剤

1. 使用時安全上の注意事

医薬用外劇物。取り扱いには十分注意すること。

万一中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、吐かせないで、安静にして直ちに医師の手当を受けること。

2. 解毒法及び治療法

解毒法としては、硫酸アトロピン製剤またはPAM製剤の投与が有効である。

本剤の中毒の治療法としては硫酸アトロピン製剤、PAM製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

中毒事例なし。

(2) ランベック乳剤

1. 使用時安全上の注意事

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(3) 散布の際は吸収缶（有機ガス用フィルター付）付き防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。

作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

有機リン剤の解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤がある。

DDVPの解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤とPAM製剤が有効であると報告されている。

3. 製造時、使用時等における事故例

中毒事例なし。

VIII. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

※網かけの資料は、平成13年(2001年)に安全性評価委員会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
1	急性毒性 14日間	マウス	♂10 ♀10	経口	♂♀80,110,140,180, 240,310	♂157 ♀134	(財)日本生物科学研究所(1979)	41
			♂10 ♂10	腹腔	♂♀170,190*,220,280, 370,480(*190は雌のみ)	♂266 ♂210		
			♂10 ♂10	皮下	♂♀1400,1800,2400, 3000,4000,5200	♂♀ >5200		
2	急性毒性 14日間	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀120,150,200,260, 340,440	♂198 ♀188	(財)日本生物科学研究所(1979)	43
			♂10 ♀10	腹腔	♂♀80,110,140,180, 240	♂186 ♂106		
			♂10 ♀10	皮下	♂♀1400,1800,2400, 3000,4000	♂♀ >4000		
23	急性毒性 10日間	ラット	♀10	経皮	160,320,640,1280,2560	♀1530	ローヌ・プーラン(仏)(1971)	45
31 (GLP)	急性毒性 14日間	ラット	♂6 ♀6	吸入	♂0.55,0.98,1.66,2.54 ♀0.37,0.55,0.98,1.66	♂ 1.4 ♀ 0.7 g/m ³	三菱化成安全科学研究所(1992)	46
35 (GLP)	眼一次刺激性試験	ウサギ	洗眼 ♂♀3 非洗眼 ♂♀6	点眼	0.06 g/眼	中程度の刺激あり	Springborn(米)(1989)	48
36 (GLP)	皮膚感作性(ヒューラー法)	モルモット	♂♀各5	塗布	感作・誘発 25%液 0.4ml	陰性	Springborn(米)(1989)	53
8	皮膚感作 6週間	モルモット	♂♀各5 Sulser&Schwarz法	皮膚塗布	感作・誘発 20%液 0.3ml	陰性	ローヌ・プーラン(仏)(1977)	54
48	急性神経毒性試験	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀0,10,25,60	♂♀25	Huntingdon(英)(1999)	55

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
10	遅発性神経毒性 42日間 (35%EC)	ニワトリ	♀検体群 10 ♀陽性群 4 ♀対照群 4	皮下	350(原体換算)	影響なし	May&Baker (英)(1967)	60
12	亜急性毒性 4週間	イヌ	♂4 ♀4	原体	0, 12.5, 25, 37.5ppm ♂0.30,0.57,0.81 ♀0.34,0.67,1.06	37.5ppm ♂0.81 ♀1.06	Huntingdon Research Centre (英)(1970)	61
13	亜慢性毒性 6ヶ月	イヌ	♂4 ♀4	混餌	0, 10, 25ppm ♂0.23, 0.63 ♀0.27, 0.67	25ppm ♂0.63 ♀0.67	ローズ・ブーラン (仏)(1966)	64
32 (GLP)	亜急性毒性 8週間	ラット	♂10 ♀10	混餌	♂♀0,10,100/2400,300/ 4800,600,1200ppm	10ppm ♂0.87 ♀0.93	Hazleton (米)(1990)	68
—	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないので試験を省略する。						
—	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないので試験を省略する。						
49 (GLP)	反復経口投与神経毒性 13週間	ラット	♂10 ♀10	混餌	♂♀0,50,150,600ppm ♂0, 3.9, 11.5, 45.9 ♀0, 4.4, 12.6, 56.0	50ppm ♂3.9 ♀4.4	Huntingdon (英)(1999)	74
11	脱髄 45日間	ニワトリ	♀10	混餌	♀0,50,163,500ppm 0,2.82,8.60,29.01	500ppm で神経毒性なし	Woodard Research (米)(1966)	79
14	慢性発癌性 24ヶ月	ラット	♂30♀30	混餌	1-4W:0, 12.5, 25, 125ppm 5-53W:0, 25, 50, 250ppm ♂♀0, 2.5,5,25	50ppm ♂♀5	Woodard Research (米)(1967)	81
37 (GLP)	慢性発癌性 24ヶ月	ラット	♂50♀50	原体	0,5,50,1000/500* (*27週目に1000から 500ppmに変更) ♂:0, 0.2, 1.8, 20 ♀:0, 0.4, 2.5, 31	50ppm ♂1.8 ♀2.5	Huntingdon (英)(1993)	92
15	慢性毒性 24ヶ月	イヌ	♂4♀4	混餌	0, 100, 200, 1000ppm ♂♀: 0, 2.0, 4.0, 20.0	200ppm ♂♀4.0	Woodard Research (米)(1967)	105
38 (GLP)	慢性毒性	イヌ	♂6,♀6	混餌	0,5,25,300ppm ♂:0,0.17,0.89,11.15 ♀:0,0.19,0.97,11.48	25ppm ♂0.89 ♀0,97	Huntingdon (英)(1992)	112

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
16	発癌性 24ヶ月	マウス	対照群, 150ppm 群 ♂♀65 15,50ppm 群♂♀60	混餌	0, 15, 50, 150ppm ♂:0, 2.3, 8, 23 ♀:0, 3.0, 11,31	150ppm ♂23 ♀31	IRDC (米)(1980)	117
17	繁殖毒性 3世代	ラット	♂10♀20	混餌	0, 25, 50ppm	繁殖に影響なし 親児 NOAEL 50ppm(2.5)	Woodard Research (米国) (1967)	121
39 (GLP)	繁殖毒性	ラット	F0♂♀32 F1♂♀28	混餌	0,10,50,400ppm 10 50 400 F0 ♂ 0.7 3.6 29.4 ♀ 0.8 3.9 32.8 F1 ♂ 0.8 4.0 33.6 ♀ 0.9 4.3 36.7	繁殖毒性 一般毒性 とも 50ppm 親♂3.6 ♀3.9 児♂4.0 ♀4.3	Huntingdo n (英)(1991)	127
18	催奇形性 18日間	ニトリ	受精卵 30	卵黄内に注入	0, 0.2, 0.6, 1.8 mg/卵	1.8 mg/卵 で催奇形性 なし	ローズ・ブーラン (仏)(1962)	134
18	催奇形性 11日間	ウサギ	♀25	経口	0, 2, 6, 18	催奇形性 なし 親児 18	ローズ・ブーラン (仏)(1962)	135
40 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀16	経口	0, 1, 10, 20	催奇形性 なし 親児 10	RCC (スイス)(1989)	137
41 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0, 2, 10, 20	催奇形性 なし 親児 10	RCC (スイス)(1989)	143
19	変異原性 Rec-Assay	微生物	—	—	0,20,100,200,500,1000, 2000 µg/disk	陰性	残留農薬研 究所 (1979)	147
	変異原性 復帰変異	微生物	—	—	0,50,100,500,1000,5000, 10000µg/plate	5000µg/pl ate 以上で 陽性 代謝活性 下では陰 性		148
20	変異原性 復帰変異	微生物	—	—	0,10,50,100,250,500, 1000 µg/plate	陰性	安評センター (1979)	150
47 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌	—	—	0,250,500,1000, 2500,5000,10000 (µg/プレート)	陰性	Hazleton (米)(1989)	151
21	変異原性 染色体異常	チャイ ニーズ ハムス ター卵 巣細胞	—	in vitro	0,4,40,75 µg/ml	陰性	ローズ・ブーラン (仏) (1985)	153

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
42 (GLP)	変異原性染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣細胞		in vitro	-S9:0,50,100,150,200 (µg/ml) +S9:0,150,200,250,300 (µg/ml)	陰性	Hazleton (米)(1989)	155
43 (GLP)	変異原性遺伝子突然変異性	チャイニーズハムスター卵巣細胞		in vitro	0,3,1,6,2,12.5,25,50(µg/ml)	陰性	ロース・ブーラン(仏)(1985)	157
44 (GLP)	変異原性不定期DNA合成	ラット肝細胞		in vitro	0,0.503,1.01,2.52,5.03,10.1,25.2(µg/ml)	陽性	Hazleton (米)(1989)	159
45	変異原性小核試験	マウス	♂4 ♀4	経口	0,10,20,40	陰性	Centre Nicolas Grillet (仏)(1980)	160
46	変異原性優性致死	マウス	♂10 ♀160	経口	0,10,30,75	陰性	IRDC *1 (米)(1978)	161
22	薬理試験	中枢神経系	マウス	経口	30	30	ロース・ブーラン(仏)(1966)	164
			ラット		30~40	40		
		呼吸器系	イヌ	静注	0.25,1,5,20	5		
		自律神経(交感神経)	イヌ		2	2		
		(副交感神経)	イヌ		~20	20で影響あり		
		脊髄反射神経筋伝達	ネコ		0.1~10	10		
		心臓血管系(血圧)	ウサギ		1,2.5,5,10,30	30		
			イヌ		0.25,1,5,20	20		
(心電図)	イヌ	0.25,1,5,20	5					
33	解毒	マウス 250mg/kg 経口投与 オビドキシム、PAM で解毒効果が確認された				ロース・ブーラン(仏)(1966)	167	
34		ラットに 50 および 100mg/kg 経口投与 1群 10匹 硫酸アトロピンで解毒効果が確認された				MAY & BAKER (英)(1970)	170	

* 1 IRDC: International Research and Development Corporation (米国)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2. 代謝物

*網かけの試験は、平成13年(2001年)に安全性評価委員会で評価済み。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
MET 1	急性毒性 15日間観察 代謝物	ラット	♀20	経皮	40,80,160, 320,640	380	ローヌ・フーラン (仏)(1973)	172
MET 2	急性毒性 原体混在物	ラット	♂5 ♀5	腹腔内	0,135,200, 300,450,675	♂316 ♀271	Vitry Research Centre (仏)(1983)	173
MET 3	急性毒性 14日間観察 代謝物	マウス	♂5 ♀5	経口	0,2500,5000	♂♀>5000	Centre Nicolas Grillet (仏)(1980年)	174
	0,250,350, 500,700, 1000				♂405 ♀315			
	0,500,700, 1000,1400, 2000				♂590 ♀837			
MET 4	亜急性毒性 13週間投与	ラット	5,15ppm 群 ♂♀15 0,45ppm 群 ♂♀25	混餌	0,5,15,45	♂15 ♀45	Hazleton (英)(1985)	175
MET 5	復帰変異 原性 原体混在物	細菌			0,5,10,50, 100,500 (µg/7レト)	陰性	Hazleton France (仏)(1988)	179
MET 6	復帰変異 原性	細菌			1回目) 0,75,125,250 ,500,750 2回目) (-S9)0,10,25, 50,75,100 (+S9)0,25,75 ,100,125	+S9で陽性	Centre International de Toxicology (仏)(1989)	181

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3	急性毒性 35%EC 72時間	マウス	♂8	経口	♂ 170,222, 290,377,400, 520,676	♂375.2	国立衛生試験所 (1964)	183
			♂8	皮下	♂ 1300,1700, 2210,2870, 3730,4850, 6305	♂3614.2		
24 (GLP)	急性毒性 35%EC 14日間	ラット	♂10 ♀10	経口	♂♀ 70,91, 118,154,200, 260	♂176 ♀163	臨床医科学 研究所 (1988)	184
4	急性毒性 35%EC 7日間	マウス	♂10	経口	♂ 88,132, 198,297,445, 667	♂254.8	東京歯科大学 (1964)	185
			♂10	経皮	♂ 3.3,5.0, 7.5ml/kg	♂ >7.5 ml/kg		
5	急性毒性 35%EC 14日間	ラット	♂7 ♀7	吸入	♂♀ 2.70, 3.78, 5.61g/m ³	♂♀ 5.03 mg/m ³	Huntingdon (英)(1978)	186
6	眼一次刺激 35%EC 7日間	ウサギ	♀3~6	点眼	0.1ml/眼	軽度の刺激性	Rhodia Inc (米)(1977)	187
7	皮膚一次刺 激 35%EC 96時間	ウサギ	♀6	皮膚 貼布	0.5ml/patch	陰性	Rhodia Inc (米)(1977)	189
9	皮膚感作 35%EC 39日間	モルモット	♂4~20 Buehler 法	皮膚 貼布	0.5ml/patch (10%(v/v) 生理食塩水)	陽性	WIL Research Laborafories (米)(1982)	191

1. 原体

(1) 急性毒性

①マウスにおける急性経口、腹腔内並びに皮下毒性試験

(資料No. 1)

試験機関：(財)日本生物科学研究所

報告書作成年：1979年

検体の純度：ホサロン原体 %

供試動物：CD-1/CRJ系マウス (6週齢) 1群雌雄各10匹 (体重一別表)

観察期間：14日間観察

投与方法：経口、腹腔内投与では、検体をオリーブ油に、皮下投与では5%アラビアゴム溶液に懸濁して、それぞれ20ml/kg投与した。経口投与では、マウス用胃管を、腹腔内および皮下投与では、20G 1/2サイズの皮下針を用いた。

観察・検査項目：中毒症状、生死を14日間観察した。体重は投与時および観察終了時に測定し、皮下投与においてはさらに投与7日および10日後にも測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄80、110、140、180、240、310	雄170、220、280、370、480 雌170、190、220、280、370、480	雌雄1,400、1,800、2,400、3,000、4,000、5,200
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄157(141~174) 雌134(117~154)	雄266(240~295) 雌210(199~221)	雌雄共>5,200
死亡開始時間及び終了時間	投与30分後に開始 投与3日後に終了	投与3時間後に開始 投与5日後に終了	投与24時間後に開始 投与3日後に終了
症状発現時間及び消失時期	投与30分後に発現 80,110 ppm投与群 数時間後消失	投与3時間後に発現	投与2日後に発現 投与4日後に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄110 雌80	雄220 雌190	雄5,200 雌3,000

中毒症状として、経口および腹腔内投与において、食欲の減退あるいは廃絶、沈鬱、振頸、流涎、流涙、四肢の麻痺、跳躍、顔面および下顎部の皮下の浮腫、呼吸困難、体末梢部のチアノーゼが観察された。皮下投与においては、沈鬱、振頸および呼吸促進が観察されたが、いずれも軽度で一過性のものであった。

各投与経路における毒性 (LD₅₀) を比べると、経口投与で最も強く、次いで腹腔、皮下の順であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

体重は皮下投与において日とともに増加し、また各投与群間に平均体重の著しい差異はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物において、投与経路に関係なく肺および肝の鬱血、心臓の左右心房の拡張がみられ、早期死亡動物の一部には顔面および下顎部皮下の浮腫が認められた。生存動物では、異常な所見は認められなかった。

別表（体重 g）

投与方法	雄	雌
経口	26.4~28.6	20.7~22.9
腹腔内	30.2~33.4	22.9~26.1
皮下	28.9~32.3	23.4~26.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

②ラットにおける急性経口、腹腔内並びに皮下投与毒性試験

(資料No.2)

試験機関：(財)日本生物科学研究所

報告書作成年：1979年

検体純度：ホサロン原体 %

供試動物：CD/CRJ系ラット (6週齢)
1群雌雄各10匹 (体重一別表)

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁して、それぞれ20mg/kgを、経口投与では、ラット用胃管を用いて、腹腔内及び胸背部の皮下投与では、20G 1½サイズの皮下針を用いて投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は経口及び腹腔内投与では投与時及び観察終了時に、皮下投与ではさらに投与8日及び12日後にも測定した。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、剖検を行った。

結 果：

投与方法	経口	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄 120,150,200,260,340, 440	雌雄 80,110,140,180, 240	雌雄 1400,1800,2400,3000,4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄198(165~238) 雌188(153~231)	雄186(156~221) 雌106(98~115)	雌雄>4,000
死亡開始時間及び 終了時間	投与3時間後に開始 投与5日後に終了	投与6時間後に開始 投与4日後に終了	投与3日後に開始 投与4日後に終了 (雌のみ)
症状発現時間及び 消失時期	投与30分後から発現 投与3日後に消失	雄 投与6時間後から発現 雌 投与3時間後から発現 投与3日後に消失	投与2日後に発現 投与4日後に消失
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	雄 120 雌 -	雄110 雌80	雄4,000 雌1,400

中毒症状としては、経口および腹腔内投与ではよく類似しており、沈鬱、振頸、筋無緊張症、流涎、流涙、四肢の麻痺、呼吸困難、顔面および下顎部の浮腫がみられ、経口投与ではさらに一過性の下痢が発現した。

皮下投与では、軽度の沈鬱、振頸あるいは外生殖器の尿による汚染が一過性に認められたのみだった。各投与経路における毒性を比べると、皮下投与において毒性が弱かったため、本剤は皮下からは吸収され難いことが示唆された。

死亡動物の剖検では、投与経路に関係なく肺および肝の鬱血、心臓の左右心房の拡張および急性死亡例においては、顔面および下顎部皮下に高度の浮腫が認められた。生存動物では、異常な所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

別表 (体重g)

投与方法	雄	雌
経口	161±9	130±5
腹腔内	190±9	151±8
皮下	213±13	161±12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.23)

試験機関：ロース・プーラン社 (仏国)

報告書作成年：1971年

検体の純度：ホサロン原体

供試動物：CD系ラット (体重140~200g) 1群雌10匹

観察期間：10日間観察

投与方法：検体を無水エタノール、アセトン及びピーナツオイルの混液 (1:2:3) に溶解し、刈毛した動物の背部に塗布した。24時間後にぬるい石けん水で洗った。メチルアジンホス、パラチオンについても同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を10日間観察した。

結果：

投与方法	経皮 (ホサロン)	経皮 (メチルアジンホス)	経皮 (パラチオン)
投与量 (mg/kg)	160,320,640,1280, 2560	20,40,80,160,320	5,10,20
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	約1530	90 (62~130)	約8
死亡開始時間及び 終了時間	投与後4日以内に死亡	投与後4日以内に死亡	投与後4日以内に死亡
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	160	20	5

一般症状としては、3化合物とも毒性用量で過コリン作働性の徴候を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.31)

試験機関：三菱化成安全科学研究所
〔GLP対応〕

報告書作成年：1992年

検体の純度：ホサロン原体 %

供試動物：SD系ラット（5週齢）体重；雄152~185g, 雌123~153g 1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

方法：アトマイザーを用いて検体のエアロゾルを発生させ、ステンレス・ガラス製チャンパー中で4時間全身暴露をおこなった。気中濃度の測定は、チャンパー内の空気をグラスフィルターでエアロゾルを捕集し、暴露濃度を算出した。

設定濃度：0.4、0.6、1.0、1.6および2.6g/m³

実際濃度：0.37、0.55、0.98、1.66および2.54 g/m³

暴露条件：

設定濃度 (g/m ³)	0.4	2.6
実際濃度 (g/m ³)	0.40	2.53
粒子系分布(%)		
≥9.0 (μm)	2.18	2.18
5.8 ~ 9.0	6.45	6.16
4.7 ~ 5.8	3.57	6.26
3.3 ~ 4.7	17.76	23.14
2.1 ~ 3.3	31.94	32.97
1.1 ~ 2.1	27.98	22.34
0.7 ~ 1.1	9.52	5.96
0.4 ~ 0.7	0.40	0.89
0 ~ 0.4	0.20	0.10
空気力学的質量中央径 (μm)	2.5	2.7
幾何標準偏差	1.8	1.8
呼吸可能な粒子 (<9μm) の割合 (%)	97.82	
チャンパー容積	510 L	
チャンパー内通気量	105 L/分	
暴露条件	エアロゾル 4時間 全身暴露	

試験項目：暴露開始時より暴露終了2時間までは1時間ごとに死亡の有無及び外観、行動等の観察を行った。暴露翌日以降は、症状の認められた日には1日2回、その他の日には、毎日1回、暴露14日後まで観察を行った。

体重：暴露日を0日として、暴露直前及び暴露後3、7及び14日にすべての生存例の体重を測定した。

剖検：死亡動物については発見後速やかに、また試験終了時の全生存動物について麻酔下で、放血致死させ剖検を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

結果：

投与方法	吸入
実際暴露濃度 (g/m ³)	雄：0.55、0.98、1.66、2.54 雌：0.37、0.55、0.98、1.66
LC ₅₀ (g/m ³) (95%信頼限界)	雄：1.4 (0.86~2.47) 雌：0.7 (0.51~0.97)
死亡開始及び終了時間	暴露開始3時間から開始 暴露終了2日後に終了
症状の発現及び消失時間	暴露開始直後に発現 暴露終了後3日までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (g/m ³)	雄：0.55 雌：0.37

一般状態の観察では、コリンエステラーゼ活性阻害剤に特徴的な症状として各群雌雄に自発運動量減少、流涎、鼻汁の増加、縮瞳及び振戦がみられ、これらに加えて雌雄ともに濃度依存的に間代性痙攣及び眼球突出等も認められた。

体重変化は、暴露後3日に減少あるいは増加抑制を示したがその後回復し、順調な体重増加を示した。剖検の結果、検体暴露に関係すると思われる障害は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(2) 眼に対する刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.35)

試験機関：Springborn Life Sciences, Inc.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：ホサロン原体

供試動物：New Zealand White系ウサギ成熟雌雄
体重；2.2~3.7kg、洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：10日間

投与方法：右眼に検体0.06gを投与し、眼瞼を約1秒間閉じた。反対の眼は投与せずにその動物の対照とした。洗眼群は投与30秒後に、非洗眼群は投与24時間後に両眼とも生理食塩水で洗浄した。

観察項目：投与後1、24、48、72時間、症状の強かった動物は7日および10日後まで角膜、虹彩および結膜に対する刺激性反応を観察し、Draize法に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

(1) 個別別評価

非洗眼群

動物番号/ 性別	観察		適用後時間				
			1時間目	24時間目 ^a	48時間目 ^a	72時間目	7日目
2071/雄	角膜	A 程度	0	0	0	0	
		B 面積	0	0	0	0	
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0	
		スコア=A×5	0	0	0	0	
	結膜	A 発赤	2	1	1	0	
		B 浮腫	2	1	0	0	
		C 分泌物	2	0	0	0	
		スコア=(A+B+C)×2	12	4	2	0	
	合計*		12	4	2	0	
2075/雄	角膜	A 程度	0	0	0	0	0
		B 面積	0	0	0	0	0
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	0
	虹彩	A 虹彩	1 ^b	0	0	0	0
		スコア=A×5	5	0	0	0	0
	結膜	A 発赤	2	1	1	1	0
		B 浮腫	2	1	0	0	0
		C 分泌物	2	0	0	0	0
		スコア=(A+B+C)×2	12	4	2	2	0
	合計*		17	4	2	2	0
2079/雄	角膜	A 程度	0	0	0	0	
		B 面積	0	0	0	0	
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0	
		スコア=A×5	0	0	0	0	
	結膜	A 発赤	2	1	0	0	
		B 浮腫	2	1	0	0	
		C 分泌物	2	0	0	0	
		スコア=(A+B+C)×2	12	4	0	0	
	合計*		12	4	0	0	
2088/雌	角膜	A 程度	0	0	0	0	
		B 面積	0	0	0	0	
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0	
		スコア=A×5	0	0	0	0	
	結膜	A 発赤	2	2	1	0	
		B 浮腫	2	1	0	0	
		C 分泌物	2	0	0	0	
		スコア=(A+B+C)×2	12	6	2	0	
	合計*		12	6	2	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

動物番号 / 性別	観察		適用後時間				
			1時間目	24時間目 ^a	48時間目 ^a	72時間目	7日目
2097/雌	角膜	A 程度	0	0	0	0	
		B 面積	0	0	0	0	
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0	
		スコア=A×5	0	0	0	0	
	結膜	A 発赤	2	1	1	0	
		B 浮腫	2	1	0	0	
		C 分泌物	2	0	0	0	
		スコア=(A+B+C)×2	12	4	2	0	
	合計*		12	4	2	0	
2105/雌	角膜	A 程度	0	0	0	0	0
		B 面積	0	0	0	0	0
		スコア=A×B×5	0	0	0	0	0
	虹彩	A 虹彩	1 ^b	0	0	0	0
		スコア=A×5	5	0	0	0	0
	結膜	A 発赤	2	2	1	1	0
		B 浮腫	2	1	0	0	0
		C 分泌物	2	0	0	0	0
		スコア=(A+B+C)×2	12	6	2	2	0
	合計*		17	6	2	2	0

* : Draize法による評価点

a : 眼球の検査用としてフルオレセインナトリウムの点眼液と紫外線灯とを用いた。

b : 光に対する鈍い反応

洗眼群

動物番号 / 性別	観察		適用後時間					
			1時間目	24時間目 ^a	48時間目 ^a	72時間目	7日目	10日目
2081/雄	角膜	A 程度	0	0	0	0		
		B 面積	0	0	0	0		
		スコア=A×B×5	0	0	0	0		
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0		
		スコア=A×5	0	0	0	0		
	結膜	A 発赤	1	0	0	0		
		B 浮腫	1	0	0	0		
		C 分泌物	0	0	0	0		
		スコア=(A+B+C)×2	4	0	0	0		
	合計*		4	0	0	0		
2107/雌	角膜	A 程度	0	1 ^b	1 ^b	0 ^c	0	0
		B 面積	0	2	1	0	0	0
		スコア=A×B×5	0	10	5	0	0	0
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0	0	0
		スコア=A×5	0	0	0	0	0	0
	結膜	A 発赤	1	0	0	0	0	0
		B 浮腫	1	0	0	0	0	0
		C 分泌物	0	0	0	0	0	0
		スコア=(A+B+C)×2	4	0	0	0	0	0
	合計*		4	10	5	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

洗眼群 (続き)

動物番号 / 性別	観察		適用後時間			
			1時間目	24時間目 ^a	48時間目 ^a	72時間目
1997/雌	角膜	A 程度	0	0 ^d	0	0
		B 面積	0	0	0	0
		スコア=A×B×5	0	0	0	0
	虹彩	A 虹彩	0	0	0	0
		スコア=A×5	0	0	0	0
	結膜	A 発赤	1	0	0	0
		B 浮腫	1	0	0	0
		C 分泌物	0	0	0	0
		スコア=(A+B+C)×2	4	0	0	0
	合計*		4	0	0	0

* : Draize法による評価点

a 眼球の検査用としてフルオレセインナトリウムの点眼液と紫外線灯とを用いた。

b フルオレセインが保持され混濁が観察可能。

c フルオレセインは保持されるが混濁は観察不能。

d 角膜上皮の腐肉化

(2) 群平均

項目			最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	10日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	80	10	0	0	0	0 ^{*2}	
		面積		0	0	0	0	0 ^{*2}	
	虹彩		10	0.33	0	0	0	0 ^{*2}	
	結膜	発赤	20	2	1.2	0.83	0.33	0 ^{*2}	
		浮腫		2	1	0	0	0 ^{*2}	
		分泌物		2	0	0	0	0 ^{*2}	
合計*1			110	13.7	4.8	1.7	0.66	0 ^{*2}	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	80	10	0.33	0.33	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
		面積		10	0.66	0.33	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
	虹彩		10	0	0	0	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
	結膜	発赤	20	0.66	0.33	0	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
		浮腫		0.66	0.33	0	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
		分泌物		0	0	0	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}
合計*1			110	14.0	3.3	1.7	0	0 ^{*3}	0 ^{*3}

*1:Draize法による評価点

*2:2匹の平均

*3:1匹の値

非洗眼群では、投与後1時間に全例に結膜の発赤および腫脹と眼球からの分泌物が、6例中2例で虹彩炎が認められた。一方角膜への影響は認められなかった。投与7日後にはいずれの動物も症状が消失した。

洗眼群では、投与後1時間に全例に結膜の発赤と腫脹が認められ、投与後24時間には3例中1例で角膜上皮の腐肉化が認められた。虹彩への影響は認められなかった。

洗眼群のうち1例で24時間後と48時間後に偶発性の症状(軽度の角膜混濁)が認められたが、非

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

洗眼群で類似の角膜変化が見られなかったため、この病変は投与由来のものではなく、通常の洗顔行動に関連した機械的外傷によるものである可能性が推察された。
以上の結果から、ホサロン原体はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと思われる。
また、洗眼により、その症状は軽減するものと思われる。

(3) 皮膚感作性

①モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.36)

試験機関：Springhorn Life Sciences, Inc.
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：ホサロン原体

供試動物：Hartley系モルモット雌雄、体重 287~358g、1群 10匹

観察期間：誘発終了後48時間

方法：[Buehler法]

投与量設定根拠；1、5、10および25%の検体を含むアセトン/エタノール溶液を用いて刺激性反応を調べたところ、24時間では25%群で全例に軽度の紅斑が、10%で半数に軽度の紅斑が認められ、48時間でいずれの群も1例の軽度の紅斑を残し、症状が消失した。従って、25%溶液を感作誘導および誘発（惹起）濃度とした。

感作；投与前日に背部を刈毛し、翌日、検体の25%アセトン/エタノール溶液を0.4ml含有するWebrilパッチを貼付した。一方、陽性対照群にはジニトロクロロベンゼン（DNCB）の0.5%エタノール溶液を0.4 ml含有するWebrilパッチを貼付した。いずれの群も貼付約6時間後にパッチを取り除いた。これを週1回3週間にわたり行い、合計3回の感作誘導を行った。

誘発；最終感作の13日後に検体投与群・陽性対照群・検体投与の対照群（無処置動物）・陽性対照の対照群無処置動物）合計13匹の背部を刈毛し、翌日、検体投与群には被験物質を、陽性対照群には0.3%DNCBアセトン溶液を0.4ml含有するWebrilパッチを各動物の未処置の箇所貼付し6時間密閉した。

観察項目：誘発24および48時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結果：各時間における感作変化が認められた動物数を以下の表に示す。

群	感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数								*2 感作陽性率 (%)				
				24 時間				48 時間								
				皮膚反応評点				*1 平均スコア	皮膚反応評点				平均スコア			
0	±	1	2	3	0	±	1	2	3	スコア						
検体	25%検体	25%検体	10	0	10	0	0	0	0.5	2	8	0	0	0	0.4	0
	溶媒	25%検体	10	3	7	0	0	0	0.4	6	4	0	0	0	0.2	0
陽性対照	0.5%DNCB	0.3%DNCB	6	0	0	0	3	1	1.8	0	3	3	0	0	0.8	75
	溶媒	0.3%DNCB	3	0	3	0	0	0	0.5	1	2	0	0	0	0.3	0

*1：±は0.5として計算

*2：感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100（動物数は24時間と48時間の合計）

検体投与群において、ごくわずかな皮膚反応が認められたが、溶媒対照群でも同様の皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群では、全動物で明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、ホサロン原体は皮膚感作性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

②モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.8)

試験機関：ローヌ・プーラン社研究所（仏国）

報告書作成年：1977年

検体純度：ホサロン

試験動物：Pirbright Hartley系白色モルモット（体重400~600 g）

1群 雌雄各5匹

試験期間：6週間

方法：Sulser & Schwarz法

感作：後頸部を刈毛し（4×5cm）、ジメチルホルムアミドに溶解した検体20%溶液0.3mlを1週間に5日の割合で2週間塗布した。一方陽性対照群には、パラフェニレンジアミン10%溶液を被験物質と同様に塗布した。

誘発：側腹部を刈毛し（4×7cm）、最終感作の4週間後に感作時と同様に検体の20%溶液0.3mlを、また陽性対照としてパラフェニレンジアミン5%溶液を塗布した。

観察項目：誘発24時間後に適用部位の紅斑の強度を肉眼的に観察した。

結果：

感作作用の判定

-： 紅斑なし

++： 中程度の紅斑

+： 軽度の紅斑

+++： 重度の紅斑

群	感作		供試動物数	感作反応動物数				感作陽性率 (%)
				24時間				
				皮膚反応評点				
			-	+	++	+++		
検体	20%検体	20%検体	10	10	0	0	0	0
陽性対照	10%パラフェニレンジアミン	10%パラフェニレンジアミン	10	0	0	0	10	100

検体処理群の動物では、紅斑反応は認められなかった。

一方陽性対照においては、全動物に重度の紅斑反応が認められた。

以上の結果からホサロン原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

CD系ラットを用いた単回強制経口投与及び14日間観察による神経毒性試験

(資料No.48)

試験機関：ハンティントンライフサイエンス

(英国) [GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：ホサロン原体 %

供試動物：CrI:CD BR系ラット、1群雌雄各10匹、開始時7週齢(雄)、4週齢(雌)

観察期間：14日観察(1998年11月26日～1998年12月11日)

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して単回投与した。0、10、25および60mg/kg相当量を各希釈濃度の懸濁液を作って5ml/kg相当量で強制経口投与した。動物は投与前一晩絶食した。目盛付注射器とゴム製カテーテル(Ch8あるいは10)を用いて胃に挿管して投与した。

用量設定根拠：投与量は、試験委託者より提供された情報及び別に実施された用量設定試験ならびにコリンエステラーゼレベルについての試験(RNP601/990040及びRNP600/990041)の結果を参考にして選択された。

観察・検査項目及び結果：

生死・外観・一般症状変化及び消失は毎日観察記録された。

神経毒性学的試験：機能観察評価・自発運動は投与6時間後及び投与7日ならびに14日後に検査した。血液コリンエステラーゼ活性を投与前、投与6時間後及び24時間後ならびに投与7日後及び14日後に測定した。脳コリンエステラーゼレベルを投与14日後に、測定した。

機能観察評価は、このバッテリーは、飼育ケージ内、ハンドリング時、試験アリーナ内および操作に対する反応で構成した。自発運動はCoulbourn赤外線自発運動モニタリングシステム(Infra-Red Activity Monitoring System)を用いてモニターした。コリンエステラーゼレベルは、Ellman, G.L.らの方法を用いて測定した。

死亡率；生死は毎日観察記録された。

試験期間中の死亡は認められなかった。

一般状態；外観・一般症状変化及び消失は毎日観察記録された。

試験期間中に認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表 1 : 一般的症状

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	10	25	60	0	10	25	60
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
症状								
四肢の振戦	0	0	0	2	0	0	0	9
体幹の振戦	0	0	0	1	0	0	0	7
円背位	0	0	0	3	0	0	0	7
四肢の体温低下	0	0	0	2	0	0	0	7
不安定歩行	0	0	0	2	0	0	0	6
眼球突出	0	0	0	0	1	1	0	4
下顎咬筋間代	0	0	0	0	0	0	0	4
濡れた/湿った 肛門生殖器/泌尿生殖器領域	0	0	0	1	0	0	1	9

投与当日、投与に対する反応としての症状は、60mg/kg を投与した動物に限定され、全体的に少なくとも投与 3~4 時間後までの間観察されなかった。最も顕著な症状は、体幹及び四肢に認められた振戦であった。下顎咬筋間代が少数の動物に観察された。

円背位、四肢の体温低下、不安定な歩行、眼球突出、濡れた/湿った肛門生殖器/泌尿生殖器領域も観察された。投与 24 時間後、振戦は認められず、観察された症状は一般に被毛の汚染に限定された。

体重・摂餌量・食餌効率； 投与開始前、開始から毎週一回全て個体毎に測定された。

表 2 : 体重増加量及び飼料摂取量

	週	投与量(mg/kg)	雄				雌			
			0	10	25	60	0	10	25	60
体重増加量 (g)	1	(0-1w)	82	77	80	66↓	43	46	46	47
		標準偏差	13.0	14.4	12.6	15.1	5.6	8.7	7.5	6.5
	2	(1-2w)	51	45	44	43	20	21	22	25
		標準偏差	7.1	13.0	10.7	9.8	5.7	9.8	7.7	6.8
摂餌量 (g)	1	(0-1w)	226	222	230	206	174	178	171	166
		標準偏差	20.1	23.8	21.8	26.2	12.6	16.1	16.7	18.4
	2	(1-2w)	239	232	229	216	170	177	174	188↑
		標準偏差	26.7	33.3	29.7	22.9	9.3	24	14.7	15.7
食餌効率 (%)	1	(0-1w)	4.0	3.9	3.7	3.6	2.8	2.9	2.9	3.1
		(1-2w)	8.3	8.6	8.0	7.5	4.7	5.2	5.2	5.0
	(0-2w)	5.4	5.3	5.1	4.9	3.5	3.7	3.7	3.9	

Student の検定及び Williams の検定 ↑ ↓ : p<0.05

体重変化； 60mg/kg を投与した雄の体重増加量は、急性（単回）投与後の最初の週に対照群に比べてわずかが統計学的に有意に低下した。この投与群の雌の体重増加量は対照群と同程度であった。雌は影響を受けなかった。他の低用量群の体重増加量は影響を受けなかった。

摂餌量及び食餌効率； 60mg/kg を投与した雌雄の摂餌量は、急性投与後の最初の週に対照群に比べてわずかに減少した。差異は統計学的有意に達しなかった。第 2 週において、投与群の雄の摂餌量は対照群よりわずかに減少傾向がみられた。雌では、60mg/kg を投与した雌の摂取量は回復し、対照群値より統計学的に有意に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

他の低用量群の摂餌量は影響を受けなかった。

機能観察データ； 投与6時間後、広範囲に及ぶ変化が60mg/kgを投与した動物の間で観察された。最も明白な影響は、振戦であった。振戦は頭、体幹及び四肢にみられ、下顎咬筋間代も又観察された。その他症状は上記表1に準じていた。又、その他の調査項目のうち有意な差があった項目を表3、4に示す。

第3表 観察評価項目（有意差のあった項目）

項目	日目	雄				雌			
		0	10	25	60	0	10	25	60
投与量(mg/kg)		0	10	25	60	0	10	25	60
飼育ケージ内 振戦	1	0	0	0	2	0	0	0	4a
手中で、振戦	1	0	0	0	4a	0	0	0	10a
アリーナで、振戦（頭）	1	0	1	0	2	1	0	0	6b
振戦（体）	1	4	2	2	3	3	1	0	9c
振戦（四肢）	1	0	0	0	2	0	0	0	3a
下顎咬筋間代	1	0	0	0	2	0	0	0	6a
立毛	1	0	0	0	1	0	0	0	3a
尿	1	2	1	2	3	3	1	1	7d
円背	1	0	0	0	1	2	0	2	7e
高ステップ歩行	1	0	0	0	2	0	0	0	6a
不安定	1	0	0	0	3a	0	0	0	7a
嘔み吐き	1	1	1	0	3	0	0	1	5f
四肢の体温低下	1	0	0	0	0	0	0	0	7a
体温低下	1	0	0	0	4a	0	0	0	1
眼球突出	1	0	0	0	0	0	0	0	4a
肛門性器部の滞れ	1	0	0	0	1	0	0	0	8a
振戦	8	0	2	1	1	1	0	0	0
	15	1	1	4	4a	1	1	1	0

Jonckheere-Terpstra 検定： a: $p \leq 0.012$ 、 b: $p \leq 0.004$ 、 c: $p \leq 0.008$ 、 d: $p \leq 0.046$ 、
e: $p \leq 0.005$ 、 f: $p \leq 0.001$

表4： 運動回数、立ち上がり回数、及び体温

項目	週	投与量(mg/kg)	雄				雌			
			0	10	25	60	0	10	25	60
運動回数	1	(6時間後)	10	10	9	8	14	25	19	4↓
		標準偏差	9.1	7.6	7.0	7.1	11.6	13.2	9.8	2.7
立ち上がり回数	1	(6時間後)	4	3	3	3	7	11	10	0↓
		標準偏差	4.5	3.5	4.0	3.0	6.1	7.0	5.3	0.7
体温(°C)	1	(6時間後)	37.9	37.8	37.9	36.6↓	38.0	38.1	37.9	34.7↓
		標準偏差	0.47	0.37	0.29	1.68	0.26	0.54	0.35	1.25

Williams の検定 ↓: $p < 0.05$ ↓↓: $p < 0.01$

運動回数・立ち上がり回数； 投与6時間後、60mg/kgを投与した雌の運動量が対照群より統計学的に有意に低下した。雄では同様の影響はみられなかった。8日目或いは15日目の運動量における統計学的有意差は見られなかった。

体温； 投与6時間後、60mg/kgを投与した雌雄の群平均直腸体温は、対照群に比べて統計学的に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

有意に低下した。雌への影響が非常に著しかった (3℃の差異)。他の低用量群の体温は対照群と同程度であった。

自発運動レベル；

表 5-1: Coulbourn を用いた運動モニタリング (1時間当たり動き；群平均値)

日	雄				雌			
	0	10	25	60	0	10	25	60
投与量(mg/kg)								
(投与前)	559	557	619	629	740	1079	893	944
標準偏差	281.0	236.7	254.6	446.0	214.7	315.9	285.8	251.4
1 (6時間後)	334	260	346	216	286	490	437	47↓
標準偏差	178.2	86.3	139.0	204.7	95.9	203.4	160.0	43.3
7 (1週目)	665	676	518	580	590	659	739	689
標準偏差	232.3	257.6	146.1	244.8	102.0	269.1	289.8	257.1
14 (2週目)	598	661	665	634	578	681	588	707
標準偏差	202.3	278.5	243.3	311.2	242.4	449.3	174.4	288.3

Williams の検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表 5-2: Coulbourn 運動 (1日目 10分当たり動き；群平均値)

分	雄				雌			
	0	10	25	60	0	10	25	60
投与量(mg/kg)								
10	71	70	70	44 ↓	69	84	79	12 ↓
20	34	17	28	19	28	53	52	5 ↓
30	6	4	8	11	5	17	20	1
40	3	1	6	5	1	3	3	5
50	4	1	17	7	1	14	3	2
60	7	3	10	4	3	12	1	2

Williams の検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

投与 6 時間後、自発運動に費やした総時間は、対照群と比較して 60mg/kg を投与した雌において著しく統計学的に有意に減少した。60mg/kg を投与した雄では自発運動レベルのわずかな減少傾向を示した。60mg/kg を投与した雌雄における運動レベルが試験の最初の 10 分の測定単位で対照群より統計学的に減少していた。8 及び 15 日目、平均自発運動量における統計学的有意差は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性の測定；

表 6: コリンエステラーゼ活性 (血漿<P-ChE>、赤血球<E-ChE>、脳<脳 ChE>)

	投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	10	25	60	0	10	25	60
投与前	P-ChE	0.45	0.46	0.44	0.42	0.7	0.69	0.68	0.62
	%無処理	-	102	98	93	-	99	97	89
	E-ChE	3.08	3.36	2.67	2.57	2.82	2.87	3.32	3.05
	%無処理	-	109	87	83	-	102	118	108
6 時間後	P-ChE	0.44	0.35 ↓	0.20 ↓	0.08 ↓	0.68	0.48 ↓	0.49 ↓	0.11 ↓
	%無処理	-	80	45	18	-	71	72	16
	E-ChE	2.26	2.64	2.02	1.12 ↓	3.83	2.41	2.71	2.89
	%無処理	-	117	89	50	-	63	71	75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表6：コリンエステラーゼ活性（血漿<P-ChE>、赤血球<E-ChE>、脳<脳 ChE>）（続き）

	投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	10	25	60	0	10	25	60
24 時間後	P-ChE	0.44	0.39	0.31↓	0.20↓	0.61	0.57	0.5	0.22↓
	%無処理	-	89	70	45	-	93	82	36
	E-ChE	2.62	2.03	2.45	1.67↓	2.32	2.69	2.17	1.73↓
	%無処理	-	77	94	64	-	116	94	75
7 日後	P-ChE	0.47	0.43	0.44	0.42	0.79	0.7	0.75	0.66
	%無処理	-	91	94	89	-	89	95	84
	E-ChE	3.14	2.84	2.55	2.55	3.25	2.88	2.69	2.81
	%無処理	-	90	81	81	-	89	83	86
14 日後	P-ChE	0.34	0.37	0.39	0.37	0.87	0.78	0.85	0.87
	%無処理	-	109	115	109	-	90	98	100
	E-ChE	3.35	2.28	2.92	2.89	2.42	1.91	2.42	2.28
	%無処理	-	68	87	86	-	79	100	94
	脳 ChE	6.84	6.17	7.13	5.63↓	9.01	9.54	8.28	7.00↓
	%無処理	-	90	104	82	-	106	92	78

Williams の検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

投与後の最初の 24 時間の間に、25mg/kg 群以上の血漿コリンエステラーゼレベルは、雌の 24 時間後の 25mg/kg 群を除いて有意に減少した。投与 7 日後あるいは 14 日後に差異は観察されなかった。10mg/kg 群の唯一の所見は、投与 6 時間後に観察された血漿コリンエステラーゼレベルの低下で、投与 24 時間以降は認められなかったので一過性のものと認められる。赤血球コリンエステラーゼレベルに対する影響は、60mg/kg 投与群の動物に限定された。投与 14 日後の脳コリンエステラーゼレベルに対する影響は、60mg/kg 群のみに認められた。

脳検査および神経病理学的検査；脳を摘出し、重量と長さを測定後、前脳、中脳、小脳、橋および延髄の切片、眼、眼神経、坐骨神経及び頸骨神経、脊柱、脊髄、神経節及び神経線維の背根及び腹側根、末梢神経を固定、染色、切片を作製し、顕微鏡で病理検査した。

脳重量及び脳の測定において統計学的有意差は認められなかった。検査した神経組織切片において、ホサロンの投与に関連すると考えられた病理組織学的所見は認められなかった。以上投与に関連した神経病理学的影響は 60mg/kg の薬量でも見られなかった。

結論：ホサロンの急性投与 6 時間後に観察された広範囲に及ぶ影響は、主に 60mg/kg 群で確認された。行動に対する影響は 10mg/kg の低用量群では認められなかった。観察された症状は、一般にコリンエステラーゼ抑制剤の暴露により誘発されると予想されるものであった；すなわち振戦、直腸体温の低下及び CNS（中枢神経系）活性の一般的な不活性である。雌雄の 8 日目、15 日目で振戦がみられたが、他の症状はすべて投与日に限定された。60mg/kg 群で観察された脳及び赤血球コリンエステラーゼレベルの抑制に基づいて、無影響量および無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 25mg/kg であると決定された。

申請者注）行動に対する影響では、雄 25mg/kg で観察された振戦(4/10)は無処理区(1/10)でもみられたため投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリにおける急性遅発性神経毒性

(資料No.10)

試験機関：May&Baker

(英国) [GLP非対応]

報告書作成年：1967年

検体の純度：35%乳剤

[組成] ホサロン原体：35%

有機溶媒、乳化剤等：65%

試験動物：ニワトリ (品種：Rode Island Red系雌鶏)、9カ月齢 (体重2.5kg)
1群10羽 (陽性対照群、無投与群では各4羽)

観察期間：6週間

方法：投与量設定のためあらかじめLD₅₀値を求め、ホサロンは350mg/kg、陽性対照のmipafoxは16mg/kgが得られた。これに基づきホサロンは35%乳剤を原体換算で350mg/kgの投与レベルで皮下投与し、3週間後に2回目の皮下投与を行なった。Mipafoxは3週間後に単回投与した。急性神経毒性を抑えるために保護剤としてatropine (10mg/kg) 及びP2S (50mg/kg) を筋肉注射した。最終投与の3週間後に全動物を屠殺した。

観察項目：一般状態、神経症状および生死について、第1回投与後毎日観察した。投与後6週間後に屠殺・剖検した。坐骨神経及び脊髄はhaematoxylinとeosin及びGleeとMarshland染色し、組織病理学検査を行った。脊髄については5部位の切片を作った。場合によっては、処理する前に脊髄を解剖し、脊椎を脱石灰化した。

結果：ホサロン投与群では第1回投与4日後に1羽が死亡したが原因は不明であった。他の動物は投与後3週間目の観察で異常が認められなかったため、第1回目と同じ用量を再度皮下注射した。第2回目の投与1週間後に1羽が衰弱死亡したが残りの8羽については、第2回目注射後3週目の屠殺時までには異常は認められなかった。最初に死亡した1羽を除いた9羽について組織病理学検査を行ったが、脊髄病変は認められなかった。少数例ではあるが、坐骨神経に変化が認められたが、神経を解剖する際に発生した損傷であった。陽性対照mipafox投与群では全鶏4羽に15日目までに重篤な影響が認められ、1羽の脚は完全に麻痺し、他の3羽はかろうじて歩行できる程度であった。観察した6週間で半数の2羽が死亡した。生残した2羽は屠殺し組織病理学的検査した結果、重篤な脊髄病変が認められた。無投与群では異常は認められなかった。

以上の結果から、atropine及びP2S保護剤としてホサロンを2回投与したが、脊髄および臨床像が正常であることから、遅発性神経毒性の存在を示唆するものは認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(6) 亜急性毒性試験

ホサロンの犬における亜急性毒性試験

(資料No.12)

試験機関：Huntingdon Research Centre
(英国) [GLP非対応]

報告書作成年：1970年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験動物：純系ビーグル犬 成犬 (雄：10.4～16.4kg、雌：8.5～12.1kg) 1群雌雄各4匹

投与期間：4 週間(検体投与日：1970年6月23日～7月20日)

試験方法：ホサロンを0、12.5、25.0 及び37.5ppm の濃度になるように基礎飼料に混入し、4 週間摂食させた。摂食量は毎日300gとしたが、土・日曜日を除いて、これらの量が食べ尽くされていた場合は検体を含まない飼料を100g追加摂食させた。

用量設定根拠：記載なし

試験項目及び試験結果

1) 一般症状及び死亡率：

試験期間を通じて毎日観察したが、一般症状に関して異常は認められなかった。また死亡例は試験期間を通じてなかった。

2) 体重：

週1回測定した。下表に試験終了時における開始時体重の増加率を対照群に対する比率を示した(申請者注：これらの数値には、統計学的な有意差は認められなかった)。

投与量(mg/kg/日)		12.5	25.0	37.5
体重増加率 (対照群に対する%)	雄	100.2	102.7	102.3
	雌	98.7	97.4	95.4

3) 飼料摂取量及び飲水量：

飼料摂取量は毎日、飲水量は週1回測定した。

飼料摂取量及び飲水量に関して、検体投与に関連した影響は認められなかった。

4) 検体摂取量：

投与期間中の平均検体摂取量を以下の表に示した。

濃度(ppm)	検体摂取量(mg/kg/日)	
	雄	雌
12.5	0.30	0.34
25	0.57	0.67
37.5	0.81	1.06

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

5) コリンエステラーゼ活性：

投与前に2回、投与後1週間間隔で血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性を測定した。また、脳コリンエステラーゼ活性については試験終了後の全動物屠殺時に、右前葉体からのサンプルについて測定した。赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性には検体投与による影響は認められなかった。

検体投与群(37.5ppm)に、血漿コリンエステラーゼ活性が対照群に対し、統計的に有意に低下が認められたので、結果を下記に示す。

濃度(ppm)	血漿コリンエステラーゼ活性				
	投与前	投与後1週	投与後2週	投与後3週	投与後4週
37.5	0.89	↓0.74	↓0.72	↓0.73	↓0.57

Students t-test、↓：p<0.01 ↓↓：p<0.001

6) 肉眼的病理検査：

検体投与期間終了時に、全動物にペントバルビタールナトリウム塩を静脈注射して屠殺し、肉眼検査した。

性別	雄			雌		
	12.5	25	37.5	12.5	25	37.5
投与群						
検体数	4	4	4	4	4	4
膀胱 (内面粘膜ピンクに変色)	0	4	4	1	4	4
小腸 (内面出血)	0	1	0	0	0	0
心臓弁 (奇形)	0	0	0	0	1	0
外耳 (肥大)	0	0	0	0	1	0
胸腺 (肥大)	0	0	0	0	1	0
肝臓 (変色)	0	0	0	0	1	0
空腸 (粘膜異常)	1	0	0	0	0	0

統計検定未実施

25及び37.5ppmの検体投与による唯一の影響は、膀胱内面粘膜の変色であると考えられた。

7) 臓器重量：

剖検後に全動物の下記の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脊椎、脳、下垂体、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、膵臓、胸腺、前立腺・子宮、腎臓、甲状腺、副腎、生殖腺。

絶対重量及び体重比には検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、37.5ppm (約0.94 mg/kg/日) 投与群で検体投与に関係すると思われる血漿コリンエステラーゼの活性低下が認められた。また、25ppm (0.62 mg/kg/日) 以上の投与群での肉眼的病理検査の結果、膀胱の内面粘膜に変色がみとめられたことから、本試験における最大無作用量(NOEL)は12.5 ppm (0.32 mg/kg/日) と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

申請者注：JMPRの1993年において、最高用量でも体重の減少が認められなかったこと、血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められたが、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の抑制が認められなかった。膀胱の内面粘膜の変色は他の犬の試験では認められなかったこと等の報告により、NOAELは最高用量の37.5ppm（雄0.81mg/kg/日、雌1.06 mg/kg/日）と評価され、申請者はこれを支持する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ホサロンの犬における亜慢性毒性試験

(資料No.13)

試験機関：ローヌ・プーラン社 (仏国)

報告書作成年：1966年

検体純度：ホサロン原体

試験動物：ビーグル犬 成犬 1群 雌雄各4匹

試験期間：30週間

試験方法：ホサロンを0、10および25ppm になるように基礎飼料に混入し26週間摂食させた。投終了後各群雌雄各2匹を屠殺、残りの各2匹について更に4週間、体重変化、摂餌量、血漿コリンエステラーゼ、血球コリンエステラーゼを測定した。

検体摂取量(mg/kg/日)			
雄		雌	
10ppm	25ppm	10ppm	25ppm
0.23	0.63	0.27	0.67

試験項目および試験結果：

- 1) 一般症状および死亡率：毎日観察した。試験期間を通じて検体によると考えられる一般症状の異常は認められなかった。また死亡例も認められなかった。
- 2) 体重：月1回測定した。対照群に比較し、有意な差は認められなかった。
- 3) 飼料摂取量：毎日測定した。対照群に比較し、有意な差は認められなかった。
- 4) 血液学的検査：投与終了時に全動物についてヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球像、凝固時間、出血時間を測定し、合わせて骨髄も検査した。対照群雌1頭に、多核白血球增多症を伴う明瞭な白血球增多症を除いては、いかなる異常も認められなかった。対照群の白血球增多症は剖検時に認められた広範にわたる化膿斑を伴う腎炎と関連するものと思われた。
- 5) 血液生化学検査：投与終了時に全動物において次の項目について検査した。
血清、グルコース、尿素窒素、BSP 排泄性試験、GPT、GOT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン、赤血球沈降速度。

検体投与に関連した異常は何ら認められなかった。

6) コリンエステラーゼ活性

i) 脳コリンエステラーゼ活性

投与終了時に1群雌雄各2頭につき測定した。対照群に比較し、脳コリンエステラーゼ活性の低下は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ii) 血漿コリンエステラーゼ

検体投与前の2回、投与期間中及び投与終了後一ヶ月までは週に1回測定した。投与前と投与期間中の測定には1群雌雄各4頭、投与終了後の一ヶ月については1群雌雄各2頭について測定した。有意な差が認められたのは次のとおりであった。

		群別		性別			
				雄		雌	
		10ppm	25ppm	10ppm	25ppm	10ppm	25ppm
投与前	-2						
	-1						
投与期間中 (週)	1		↓56		↓59		↓53
	2		↓54		↓60		↓49
	3	↓77	↓52	↓73	↓56		↓49
	4	↓76	↓50	↓73	↓53		↓47
	5	↓74	↓47	↓74	↓52		↓43
	6	↓72	↓60	↓73	↓64	↓70	↓57
	7	↓73	↓52		↓56	↓71	↓49
	8	↓72	↓51	↓72	↓52	↓71	↓49
	9	↓73	↓53		↓53	↓70	↓53
	10	↓74	↓57		↓56	↓71	↓58
	11	↓75	↓62		↓53		
	12	↓74	↓58		↓55		↓60
	13	↓75	↓54	↓75	↓54		↓53
	14	↓72	↓51	↓71	↓51		↓54
	15	↓76	↓56		↓54		↓57
	16	↓75	↓55		↓54		↓56
	17	↓77	↓57		↓58		↓55
	19	↓76	↓60	↓75	↓59		↓60
21	↓76	↓52		↓53		↓52	
23	↓73	↓49		↓49		↓49	
25	↓78	↓58		↓62		↓55	
26	↓73	↓51	↓75	↓54		↓49	
投与後 (週)	1		↓75				
	2						
	3						
	4						

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↓↑ : p<0.01で有意差あり (申請者による検定)

それぞれ25ppm投与群では全投与期間を通じて対照群に比較して40~50%の範囲内で低下した。しかし投与終了後1週目ではその程度は小さくなり、2週目以降は対照群との間に有意な差は認められなかった。10ppm投与群では投与後3週目以降に対照群に比較し有意な差は認められたが、その低下の割合は25%前後であった。投与終了により正常に復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

iii) 血球コリンエステラーゼ

血漿コリンエステラーゼ活性測定と同時期に測定した。10ppm投与群では対照群に比較して何らの異常も認められなかった。25ppm投与群では対照群に比較して活性の低下が認められたが、有意差の認められたのは以下の通りであった。

測定時期		群別	性別		測定時期		群別	性別		
			雄	雌				雄	雌	
		25ppm	25ppm	25ppm			25ppm	25ppm	25ppm	
投与前 (週)	-2				投与期間中 (週)	13	↓77		↓83	
	-1					14	↓80			
投与期間中 (週)	1	↓75				15	↓80	↓72		
	2	↓79				16		↓70		
	3	↓75				17	↓80	↓70		
	4					19	↓81	↓73		
	5	↓82	↓73			21	↓74	↓68	↓80	
	6					23	↓76	↓69		
	7	↓81				25				
	8	↓80	↓72			26	↓84		↓84	
	9	↓78	↓72			投与後 (週)	1			
	10	↓79	↓73				2	↓77		
11	↓77	↓70		3						
12	↓80	↓73		4	↓77					

Dunnett検定 ↑↓ : p<0.05、↓↑ : p<0.01で有意差あり (申請者による検定)

7) 尿検査

投与終了時に全動物について、グルコース、アルブミン、ウロビリ、胆汁塩、胆汁色素、PSP試験について検査した。対照群に比較し、投与群において特に異常は認められなかった。

8) 臓器重量

投与終了時に、各群雌雄2匹にペントバルビタールナトリウムを静脈注射して屠殺し、次の臓器の重量を測定した。

甲状腺、腎、副腎、肝、心、肺、精巣、前立腺、卵巣、子宮、脾臓、下垂体

対照群の雌1頭の腎の体重比が異常に高い数値を示した以外は対照群および投与群ともに異常は認められなかった。

9) 肉眼的及び組織病理学的検査

投与終了時に、各群雌雄2匹について次の検査を行なった。

肉眼的検査：肝臓、腎臓、心臓、肺、精巣、前立腺、卵巣、子宮角、副腎、甲状腺
組織病理検査：上記組織に加えて胃、小腸、結腸、膵臓、気管、横紋筋、精巣上体、舌、食道、唾液腺、胸腺、上皮小体、下垂体、眼及び視神経、口腔粘膜

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

肉眼的および組織病理学的検査のいずれにおいても検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

以上のように本剤投与による影響と思われるものは、25ppmおよび10ppm 投与群で見られた血漿コリンエステラーゼの阻害および25ppm投与群で見られた赤血球コリンエステラーゼ活性の軽度の阻害であるが、10ppm投与群での血漿コリンエステラーゼ活性の低下は25%以下であった。このことから本試験における無作用量は、10ppm（雄0.24mg/kg/日、雌0.27 mg/kg/日）と考えられる。

申請者注：本試験ではNOAELは求められていないが、JMPRにおいてNOAELは25ppm（0.63 mg/kg bw/日*）と評価されている。

申請者は、最高用量でも体重の減少が認められていないこと、血漿コリンエステラーゼ活性の低下は25ppmと10ppmでそれぞれ40%と25%が認められたが、赤血球コリンエステラーゼ活性の25ppmにおける低下が軽度であること、また脳コリンエステラーゼ活性の低下は認められていないことより、NOAELを25ppm（雄0.63 mg/kg bw/日、雌0.67 mg/kg/日）と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットを用いた混餌投与による8週間反復経口投与毒性試験

(資料No.32)

試験機関：Hazleton Laboratories

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体純度：ホサロン原体 %

供試動物：CrI:CD^R(SD)BR/VAF/PlusTM系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時5週齢

開始時平均体重：雄139.9g、雌122.2g

投与期間：8週間(1989年6月～1989年8月)

投与方法：検体を0、10、100、300、600あるいは1200ppmの濃度で混餌投与した。投与5週以降は、最大耐量を測定するために、100及び300ppm投与動物に対する投与量をそれぞれ2400及び4800ppmに増加した。投与期間は8週間とした。

投与量設定根拠：記載なし

試験項目及び結果：

一般状態：投与期間を通じて1日2回以上観察した。

300/4800ppm投与群の雌1匹が7週時に死亡した。きわめて重度な食欲減退及び体重減少のため、300/4800ppm投与群の残りの雌、ならびに100/2400ppm投与群の全ての雌も、7週時に切迫屠殺した。その他には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重：投与1日目、その後は毎週または、剖検当日に体重を測定した。

1200ppm投与群雄では投与1週時に、また1200ppm投与群雌では投与1週時から8週時に平均体重が有意に低かった。それぞれ100/2400及び300/4800ppmを投与群雄の体重は、投与6週時から8週時にかけて有意に低かった。100/2400または300/4800ppm投与群雌の体重は、6週時に有意に低かった。これらの動物は、7週時の体重測定前に屠殺した。

表 体重 (対照群に対する変動率(%))で示した)

ppm	雄					雌				
	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200
第1週					92↓					89↓
第2週										91↓
第3週										91↓
第4週										92↓
第5週										84↓
第6週		90↓	84↓				73↓	71↓		88↓
第7週		89↓	80↓				*	-		90↓
第8週		90↓	79↓				-	-		88↓

Dunnettのt-test ↑ ↓ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

*- : 重篤な一般症状を示したため、屠殺した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

体重増加量：1200ppm 投与群雄では投与 1 週時、1200ppm 投与群雌では試験期間を通じて体重増加量が有意に低かった。それぞれ 100/2400 及び 300/4800 ppm を投与群雌雄では、投与 6 週時から 8 週時の低体重に対応して体重増加量も有意に低かった。100/2400 及び 300/4800ppm を投与群雌は、7 週時の体重測定前に屠殺した。

表 体重増加量(対照群に対する変動率(%)で示した)

ppm	雄					雌				
	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200
0-1週					74↓					44↓
0-2週										71↓
0-3週										75↓
0-4週										80↓
0-5週										80↓
0-6週		84↓	75↓				44↓	40↓		75↓
0-7週		84↓	68↓				-*	-		81↓
0-8週		86↓	68↓				-	-		77↓

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

* : 重篤な一般症状を示したため、屠殺した。

摂餌量： 600ppm 投与群雄では1週時及び2週時に、1200ppm 投与群雄では1週時に、また 1200 ppm投与群雌では1週時及び8週時に平均摂餌量が有意に低かった。100/2400 ppm投与群雄では6週時に、300/4800 ppm 投与群雄では6 及び7 週時に平均摂餌量が有意に低かった。100/2400 または300/4800 ppm 投与群雌では6 週時における平均摂餌量が有意に低かった。100/2400 及び300/4800 ppm を投与群雌は、7 週時の体重測定前に屠殺した。

表 摂餌量(対照群に対する変動率(%)で示した)

ppm	雄					雌				
	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200
1週				90↓	86↓					75↓
2週				89↓						
3週										
4週										
5週										
6週		70↓	38↓				26↓	15↓		
7週			69↓				-*	-		
8週							-	-		82↓

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

* : 重篤な一般症状を示したため、屠殺した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

検体摂取量：動物によるホサロン摂取量は、投与用量に比例した。

表 平均検体摂取量(mg/kg/日)

投与量 (ppm)	10	100/2400	300/4800	600	1200
雄	0.87	9.57/151.11	29.8/249.4	51.30	104.31
雌	0.93	11.5/62.31*	30.2/76.91*	58.93	112.68

100/2400および300/4800は1-5週/6-8週を示した。

*：雌100/2400および300/4800投与群は7週に重篤な一般症状を示したため、屠殺したので6週のみデータである。

血液学的検査：試験終了後の全生存動物をケタミンで麻酔し、眼窩静脈葉から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球赤色素量(MCH)、平均赤血球赤色素濃度、血小板数、白血球数、血球形態、血球百分率、有核赤血球数、補正白血球数、好中球分葉核数、好中球桿状核数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を下表に示した。1200及び100/2400ppm投与群雄でMCVおよびMCHの減少が認められた。10ppm投与群雌でMCVの増加が認められた。しかし、これは、10ppm単独の変化であり、用量相関が認められないので、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 血液学的検査(対照群に対する変動率(%)で示した)

	投与量(ppm)	10	100/2400	300/4800	600	1200
雄	MCV		97 ↓			95 ↓
	MCH		95 ↓			95 ↓
雌	MCV	103 ↑	.*	.*		

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↓ ↓ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

* : 屠殺のためサンプルなし

血液生化学的検査：試験終了後の全生存動物をケタミンで麻酔し、眼窩静脈葉から血液を採取し、以下の項目について測定した。

グルコース(GLU)、尿素窒素(UN)、クレアチニン、総タンパク(T-PRO)、アルブミン(ALB)、グロブリン、総ビリルビン(T-BILI)、コレステロール(CHOL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩化物

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を下表に示した。

100/2400 ppm投与群雄でGLUの減少が認められた。100/2400ppm投与群雄でGLUの減少が、UNおよびCHOLの増加が認められた。600ppm投与群雌でCHOLの増加が認められた。1200 ppm投与群雌でT-PRO、ALBおよびT-BILT の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表 血液生化学的検査(対照群に対する変動率(%)で示した)

	投与量(ppm)	10	100/2400	300/4800	600	1200
雄	GLU		91↓	91↓		
	UN			127↑		
	CHOL			142↑		
雌	CHOL				125↑	
	T-PRO					93↓
	ALB					94↓
	T-BILT					50↓

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

コリンエステラーゼに関する検査：投与開始2および4週間後に、全動物を対象に6および8週間後に100/2400および300/4800ppm投与群の全生存動物を対象に赤血球コリンエステラーゼ(CHE-R)および血漿コリンエステラーゼ(CHE-P)を測定した。2、4および6週間後に行った本検査は、採血の約16時間前から絶食させ、尿を採取した。ケタミンで麻酔した動物の眼窩静脈から血液を採取した血液を用いて行った。8週間後には、血漿および赤血球コリンエステラーゼ以外に脳コリンエステラーゼ(CHE-B)も検査した。

100ppm以上の投与群において、血漿および赤血球コリンエステラーゼの低下が認められた。10ppm投与群雄において、赤血球コリンエステラーゼの低下が認められたが、低下が認められたのは、4週間後のみで2および8週間後で認められなかった。雄の1200ppm以上の投与群では、脳コリンエステラーゼの低下が認められ、雌の600ppm以上の投与群では、脳コリンエステラーゼの低下が認められた。

表 コリンエステラーゼの検査(対照群に対する変動率(%)で示した)

	投与濃度(ppm)	雄					雌				
		10	100/2400	300/4800	600	1200	10	100/2400	300/4800	600	1200
2週	CHE-P			50↓	38↓	33↓		59↓	35↓	26↓	15↓
	CHE-R		70↓	55↓	49↓	50↓		64↓	53↓	53↓	49↓
4週	CHE-P		76↓	50↓	36↓	28↓		51↓	30↓	17↓	11↓
	CHE-R	89↓	65↓	56↓	46↓	47↓		66↓	56↓	55↓	41↓
8週	CHE-P		51↓	37↓	70↓	61↓		-	-	33↓	23↓
	CHE-R		61↓	56↓	59↓	65↓		-	-	56↓	57↓
	CHE-B		54↓	47↓	(80)	67↓		-	-	50↓	46↓

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (有意水準は申請者によって求められた)

尿検査：投与開始8週間後に、全生存動物を絶食させて、尿を採取し、以下の項目について測定した。

外観、pH、比重、ビリルビン、タンパク、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、尿量(約16時間)

対照群と比較して、統計学的に有意な差がすべての検査項目で認められなかった。

眼科的検査：投与開始前及び投与後8週時に検眼鏡を用いた眼科的検査を実施した。

対照群および検体投与群に所見に差はなく、検体投与に関連した変化は、認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

臓器重量： 計画屠殺動物を対象に下記の臓器の重量を測定した。両側臓器は別々に重量を測定し、臓器重量対体重比および臓器重量対脳重比を算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、精巣上体を含む精巣、上皮小体を含む甲状腺

1200ppm投与群雌では脳の対体重比が有意に高かった。1200ppm投与群雄では腎臓(左)の対体重比が有意に高かった。100ppm投与群雄では肝臓の対体重比が高かった。10ppm投与群雄では、精巣(右)及び100/2400ppm投与群雄では左右の精巣の対体重比が有意に高かった。10ppm投与群雄では、精巣(右)の対脳重比が有意に高かった。300/4800ppm投与群雄では甲状腺、副腎(右)、腎臓、精巣、肝臓および脳の対体重比が有意に高かった。10ppm投与群雄で精巣(右)の対体重比が有意に高かったが、1種類の臓器にだけ影響が認められただけであり、また、対になった片方だけに有意差が認められたに過ぎないので、投与に関連はないと考えられた。臓器の絶対重量に処理による有意差はなかった。

表 臓器重量の検討(対照群に対する変動率(%)で示した)

投与濃度 (ppm)	雄					雌				
	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200	10	100/ 2400	300/ 4800	600	1200
甲状腺(右) ^a			143 ↑							
副腎(右) ^a			129 ↑							
腎臓(左) ^a			118 ♂		113 ↑					
腎臓(右) ^a			116 ♂							
精巣(左) ^a		113 ↑	126 ♂			/	/	/	/	/
精巣(右) ^a	112 ↑	112 ↑	127 ♂			/	/	/	/	/
肝臓 ^a		128 ♂	145 ♂							
脳 ^a			126 ♂							112 ♂
精巣(右) ^b	111 ↑					/	/	/	/	/

Dunnet検定 ↑ ↓ : p<0.05で有意差あり、♂♂ : p<0.01で有意差あり (有意水準は申請者によって求められた) a: 対体重比 b: 対脳重比、斜線部 未実施

肉眼的病理検査：投与開始8週間後に全生存動物を一夜絶食させ、麻酔し、瀉血後剖検を行った(死亡動物あるいは切迫屠殺した動物も剖検した)。体表、鼻腔および副鼻腔、胸腔、腹腔、骨盤腔およびその他の内臓について肉眼的検査を行った。

検体投与に関連した肉眼的変化は、認められなかった。

病理組織学的検査：投与開始8週間後に全生存動物を一夜絶食させ、麻酔し、瀉血後剖検を行った(死亡動物あるいは切迫屠殺した動物も剖検した)。下記の代表的な試料を10%ホルマリン中性緩衝液に固定した。

副腎、大動脈、脳(脳橋/小脳皮質、視床/大脳皮質/海馬、尾状核/大脳皮質)、膵臓、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼(計画屠殺動物についてはツェンカー固定液に固定)、大腿骨および骨髄(遠心端の間接面)、脾臓、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺(外眼窩)、病変部、肝臓、肺臓、リンパ節(腸間膜)、乳腺、骨格筋(大腿)、卵巣、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、唾液腺(下顎)、精囊、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、胸骨および骨髄、胃、精巣上体を含む精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮

対照群および1200ppm投与群の全動物ならびに全群の途中死亡あるいは切迫屠殺動物について、上記臓器をパラフィンで包埋し、切片を作成し、ヘマトキシリン-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

エオシンで染色した後、病理組織学的検査した。その他の投与分については、全動物の肉眼的病変部、肺臓、肝臓、眼および胃を包埋し、切片を作製し、染色した後病理組織学的検査を実施した。

検体投与に関連した病理組織学的変化は、認められなかった。

従って、コリンエステラーゼ活性の変化に基づき、ラットを用いた8週間ホサロン混餌投与試験における最大無作用量 (NOEL) は、雌雄ともに10ppmであると判断される。

申請者注：本報告には NOAEL の記載はなかったが、脳コリンエステラーゼの抑制により 10ppm (雄：0.87mg/kg/日、雌 0.93mg/kg/日) と考えられる。100ppm と 300ppm の投与が耐性量を得るために 2400 と 4800ppm に変更になったことにより 600ppm との間が開きすぎたので、NOAEL は 10-600ppm の間にあることも考えられる。